

**Neurologische Erscheinungen bei Vergiftungen
mit
Pflanzenschutzmitteln**

Ulrich Bauer

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Adolf Schrader

Neurologische Erscheinungen bei Vergiftungen

mit

Pflanzenschutzmitteln

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Ulrich Bauer

aus

Oberpframmern

Jahr

1 9 7 8

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.med.Frieder Láhoda

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.Adolf Schrader

Dekan: Prof.Dr.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1978



I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Seite

I. Allgemeiner Teil

1. Geschichtlicher Rückblick	2
2. Umweltgefährdung durch Pflanzenschutzmittel	3
3. Die Rechtfertigung der Anwendung	4
4. Die Pestizide aus medizinischer Sicht	6
5. Motivation dieser Arbeit	7

II. Spezieller Teil

1. Vergiftungen mit Phosphorsäureester

1.1 Allgemeine Toxikologie	
1.1.1 Die Verwendung der Phosphorsäureester	12
1.1.2 Die Wirkung der Phosphorsäureester	13
1.1.3 Häufigkeit und Möglichkeit der Vergiftung	13
1.1.4 Vorbeugende Maßnahmen	15
1.2 Klinik der Phosphorsäureestervergiftung	
1.2.1 Erscheinungen, die auf der Cholinesterasehemmwirkung beruhen	16
1.2.1.1 Muskarinähnliche Wirkungen	16
1.2.1.2 Nikotinartige Wirkungen	17
1.2.1.3 Zentralnervöse Wirkungen	17
1.2.1.4 Klinische und pathologische Erläuterungen	18
1.2.1.5 Chronische Vergiftungen und uncharakteristische Erscheinungen	19
1.2.1.6 Statistische Erhebungen	19
1.2.2 Erscheinungen, die nicht auf der Cholinesterasehemmwirkung beruhen	21
1.3 Schlußbemerkungen	23

2. Vergiftungen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen

2.1 Allgemeine Toxikologie	
2.1.1 Historische Bedeutung und Verwendung	25
2.1.2 Umwelthygienische Aspekte	25

	Seite
2.1.3 Wirkung und Toxizität	28
2.2 Klinik der Vergiftung	29
2.2.1 Akute Vergiftungen	30
2.2.1.1 Zentrale Erscheinungen	30
2.2.1.2 Periphere Erscheinungen	32
2.2.2 Chronische Vergiftungen	33
2.3 Schlußbemerkungen	34
<u>3. Vergiftungen mit Quecksilberverbindungen</u>	
3.1 Allgemeine Toxikologie	
3.1.1 Die Bedeutung des Quecksilbers für Industrie und Umwelt	36
3.1.2 Art und Möglichkeit der Vergiftung	39
3.2 Klinik der Vergiftung	
3.2.1 Die Minimata-Fälle	40
3.2.2 Vergiftungsfälle mit Hg-Fungisiden	42
3.2.3 Histologische Befunde	45
3.3 Schlußbemerkungen	48
<u>4. Thalliumvergiftungen</u>	
4.1 Allgemeine Toxikologie	
4.1.1 Geschichtliches	50
4.1.2 Bedeutung	50
4.1.3 Möglichkeit und Art der Vergiftung	51
4.2 Klinik der Vergiftung	
4.2.1 Akute Vergiftungen	52
4.2.1.1 Neurologische Erscheinungen	53
4.2.1.2 Histologische Untersuchungen	56
4.2.2 Die chronische Vergiftung	56
4.3 Schlußbemerkungen	57

5.Vergiftungen mit Methylbromid	Seite

5.1 Bedeutung	59
5.2 Toxizität und Vergiftungsmöglichkeit	59
5.3 Klinische Erscheinungen	60
6.Vergiftungen mit Dinitro-ortho-Kresol (DNOC)	

6.1 Bedeutung und Verwendung	63
6.2 Art und Möglichkeit der Vergiftung	63
6.3 Klinische Erscheinungen	64
7.Vergiftungen mit 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure	

7.1 Bedeutung und Toxizität	66
7.2 Klinische Erscheinungen	67
7.3 Schlußbemerkungen	68
III.Diskussion	69

IV.Zusammenfassung	72

Literaturverzeichnis	73

I

Allgemeiner Teil

1. Geschichtlicher Rückblick

Seit ältester Zeit werden Pflanzengifte zum Schutze von Menschen, Tieren und wiederum Pflanzen vor Ungeziefer und Schädlingen verwendet. Schon aus dem klassischen Altertum gibt es Aufzeichnungen über derartige Anwendungsformen, die sicherlich nicht die Ersten ihrer Art gewesen sind.

Volkstümliche Kräuterweisheit und systematische Sammlung von Erfahrungswerten haben im Laufe der Zeit rund 2000 Pflanzenarten bekannt werden lassen, die gegen Insekten wirksame Stoffe enthalten. Ungefähr ein Dutzend davon sind in breiterem Umfange auch kommerziell ausgenutzt worden. Zu den bekanntesten dieser Gruppe gehört das Pyrethrum, ein Wirkstoff aus Blüten gewisser Chrysanthemenarten, welches zu Beginn des 19. Jahrhunderts in Europa unter dem Begriff "Dalmatinisches Insektenpulver" erstmals Anwendung fand. Die Weltproduktion dieses für den Menschen praktisch ungefährlichen Mittels beträgt auch jetzt noch fast 15000 t pro Jahr.

Zu dieser Gruppe gehört auch noch ein Wirkstoff der Derriswurzel, das Rotenon, welches sich ebenfalls durch seine für den Menschen relativ geringe Toxizität auszeichnet. Diese Pflanzenwirkstoffe mußten aber gerade in den letzten Jahrzehnten den synthetischen Neuentdeckungen weichen, die billiger, wirksamer und auch komplikationsloser in größeren Mengen herzustellen, aber auch bedeutend giftiger sind.

Eingeleitet wurde die Phase der chemischen Pflanzenschutzmittel Mitte des vorigen Jahrhunderts, als Anton de Bary in Tübingen nachwies, daß Pilze nicht die Folge, sondern die Ursache von Getreidekrankheiten seien. Damit begann die Geschichte der Phytomedizin, das Zeitalter der ätiologisch parasitologischen Pflanzenpathologie, d.h.

d.h.

die Suche nach dem Erreger und die Forschung nach seinen Bekämpfungsmöglichkeiten beherrschten von nun an das Feld. Damit begann auch die Entwicklung der chemischen Pflanzenschutzmittel, wobei aber auch das Angebot fragwürdiger Erzeugnisse außerordentlich zunahm.

1901 errichtete man in den USA das "Insecticide and Fungicide Board" und schon 1910 wurde in Deutschland das Up-sulum als Getreideschutzmittel gegen Pilze groß auf den Markt gebracht. Von hier datiert die Zeit der modernen Saatgutbeizung. 1912 schlossen sich die deutschen Hersteller von Pflanzenschutzmitteln zu einer Vereinigung zusammen und boten von sich auch an, ihre Produkte auf Brauchbarkeit zu prüfen. Im Jahr 1927 erschien in Deutschland das erste Pflanzenschutzmittelverzeichnis mit 55 Mitteln. 1934 wurde in den USA die fungizide Wirkung des Dithiocarbamates und fünf Jahre später von Paul Müller in Basel die insektizide Wirkung des DDT entdeckt. Den vorläufigen Abschluß dieser Reihe von Entdeckungen machte Schrader 1944 mit dem Thiophosphorsäureester, später bekannt unter dem Namen E 605. Die Entwicklung der Wuchsstoffherbizide begann dann 1949. Gerade diese Stoffe haben in den letzten 20 Jahren einen gewaltigen Vormarsch angetreten, während die Anwendung der gefährlichen Insektizide, wie DDT und Phosphorsäureester ihren Zenit schon überschritten hat.

2. Umweltgefährdung durch Pflanzenschutzmittel

Letzteren Trend verdanken wir vor allem den Warnungen der Toxikologen und Umweltschützer, die mit Recht vor einem allzu sorglosen und großzügigen Gebrauch der sehr langlebigen Chlorkohlenwasserstoffe und der kurzlebigen, dafür aber umso giftigeren Phosphorsäureester warnten.

Den Beginn dieser weltweiten, immer noch anhaltenden und

und
häufig - notwendigerweise - etwas übertriebenen Kampagne gegen die Anwendung von gefährlichen Pflanzenschutzmitteln machte die amerikanische Biologin Rachel Carson mit ihrem Buch "Der stumme Frühling"(13). Mit zu den Prominentesten, die nach ihrem Tode 1964 in ihre Fußstapfen traten, gehörten der englische Biologe G.R. Taylor(92) und C.J. Briejer(8).

Diese Autoren rütteln das "Umweltbewusstsein" wach und bewirken eine Einleitung bzw. Verstärkung weitreichender Untersuchungen auf chronische Toxizität und Gefährdung der Menschheit durch die Umweltkontamination dieser Mittel.

Allein die in unserer Umwelt ständig zirkulierende Menge DDT wurde 1968 auf 0,5 Millionen t geschätzt. Eine andere Schätzung nennt gar die Zahl von 1,5 Millionen t (Neumann(66)). Diese absoluten Zahlen klangen erschreckend und verfehlten ihre Wirkung nicht. Auch die zwar noch geringen, aber ständig im Steigen begriffenen Konzentrationen in den pflanzlichen und tierischen Geweben beschworen den Geist drohenden Unheils herauf. Dies führte dann auch dazu, daß die chlorierten Kohlenwasserstoffe in fast allen westlichen Ländern, insbesondere wegen ihrer langen biologischen Halbwertszeit, in ihrer Anwendung drastisch eingeschränkt wurden.

3. Die Rechtfertigung der Anwendung

Man darf bei aller berechtigter Sorge um die Umwelt nicht vergessen, welche gewaltigen Fortschritte wir dem DDT gerade in der Malariabekämpfung verdanken. Man schätzt, daß aufgrund der erfolgreichen Bekämpfung der Anophelesmücke allein im Jahr 1951 zwischen 60 und 100 Millionen Menschen vor der Malariaerkrankung gerettet wurden(Perkow(69)). Mit Unterstützung der WHO wurden Italien, Ceylon, Sardinien und weite Teile Südamerikas praktisch von dieser Seuche befreit.

Von vielen Gegnern der Pflanzenschutzmittel wird der Nutzen derselben bestritten oder es wird behauptet, der Nutzen stünde in keinem Verhältnis zum angerichteten Schaden. Man spricht vom schädlichen Eingriff in die Biosphäre bzw Ökosphäre unseres Planeten, z.T. nicht ganz zu Unrecht. Aber hält man sich einmal den Schaden vor Augen, der jährlich durch Schädlinge aller Art in der landwirtschaftlichen Weltproduktion angerichtet wird, und bedenkt man, daß es höchstens gelingt, auch bei intensivstem Einsatz die als Schädlinge anzusehenden Insekten - ca 5000 Arten - in ihrer Population in einem erträglichen Maße zu halten, nie aber, sie zu vernichten, was auf Grund der verschiedensten Resistenzbildungen schon unmöglich ist und bedenkt man weiterhin, daß ständig daran gearbeitet wird, unerwünschte Wirkungen z.B. auf Nutzinsekten durch einen vorgeschriebenen Anwendungsmodus und entsprechende artspezifische Mittel zu verringern, so bleibt doch ein Plus unter dem Strich.

Im Jahre 1965 betrug der Gesamtwert			
der landwirtschaftlichen Weltproduktion	140-200	Mllrd	
(in Dollar)			
Die Verluste durch Schädlinge	27- 60	Mllrd	
davon vor der Ernte	20	%	
nach der Ernte	10	%	
bezogen auf den Wert der Weltproduktion			
Verluste allein durch Insekten	20	Mllrd	
= ca. 35% der Gesamtverluste.			

Dem mit dem technischen Fortschritt der landwirtschaftlichen Erzeugung einhergehenden Produktionsgewinn steht heute noch ein Verlust von ca. $\frac{1}{3}$ der jährlichen Welternte gegenüber. Allein der durch Schädlinge vernichtete Anteil an Lebensmitteln könnte nach Schätzung der WHO jährlich mehr als 500 Millionen Menschen ernähren. Ohne Anwendung von Pestiziden im Pflanzen- und Vorratsschutz sowie in der Tierhaltung erscheint eine Sicherung der Ernährung gegenwärtig kaum möglich, zumal biologische Maßnahmen bislang keine vergleichbaren Erfolge brachten.

(L.Acker (1))

Die chemische Industrie ist ständig auf der Suche nach neuen, besseren, weniger toxischen und weniger umweltbelastenden Mitteln. Sie gibt in Deutschland 25 - 30% ihrer Entwicklungskosten für die Prüfung der Umweltbelastung aus. Außerdem hat sich in den letzten Jahren das Gewicht immer mehr von den umweltbelastenden, stark toxischen Insektiziden auf die weniger gefährlichen Herbizide verlagert. Dies ist, toxikologisch gesehen, sehr wichtig. Nachstehend zum Vergleich eine Tabelle über die jeweiligen prozentualen Anteile der Pestizide, die in der Welt Verwendung fanden. (Kradel (8))

	1960	1971	1975	1980	(geschätzt)
Herbizide	15	35	38	40	%
Fungizide	23	17	16	15	%
Insektizide	55	40	37	35	%
Sonstige	7	8	9	10	%

4. Die Pestizide aus medizinischer Sicht

Gerade aber das Erscheinen der chemischen Pflanzenschutzmittel, die z.T. von hoher Toxizität auch für den Menschen sind, hat in der Medizin eine Menge neuer Probleme aufgeworfen, dergestalt, daß sich nun auch Vergiftungen mit eben diesen Pflanzenschutzmitteln, sei es akzidentieller, gewerblicher oder aber suizidaler und krimineller Art, einstellen, die es zu behandeln galt, gegen die man aber erst einmal wirksame Therapeutika finden mußte.

Da dies im speziellen Teil noch ausführlicher behandelt wird, interessiert uns an dieser Stelle mehr die technische Seite des Problems, nämlich die Frage nach "Wie, Wann und Wo". Es gibt hierüber eine ganze Menge von Statistiken, durch die man sich sehr wohl ein Bild über die Verteilung, Häufigkeit und die Art der Vergiftungen mit Pflanzenschutzmitteln machen kann. Als Beispiel sei nachstehend eine Erhebung des Pittsburger Vergiftungszentrums (USA)

(USA)

über Vergiftungsweg, Klassifikation des Giftes (siehe unten!) sowie saisonale Verteilung der Vergiftungshäufigkeit (Abb. I) angeführt. (S. Lande (59))

Vergiftung	Zahl	%
Oral	116	59,8
Dermal	29	14,9
Respirationstrakt	22	11,4
Auge	7	3,6
Kombiniert	20	10,3

Klassifikation	Zahl	%
Insektizide	136	70,1
Rodentizide	29	15,0
Herbizide	22	11,4
Andere	7	3,6

Diese Zahlen beziehen sich auf 194 Vergiftungsfälle mit Pflanzenschutzmitteln im Zeitraum von Juni 1972-Mai 1973. Eine Aufklärung über die Altersverteilung, basierend auf 121 Todesfälle in Südflorida von 1956-1967 gibt Abb. II. (Reich (76))

Statistisch ließen sich aus diesen Fällen 3 Hauptgruppen herauskristallisieren.

- 1.) Kinder mit ausschließlich akzidentiellen Vergiftungen
- 2.) Jüngeres bis mittleres Erwachsenenalter mit vorwiegend gewerblichen Vergiftungen
- 3.) Mittleres bis höheres Alter mit Vergiftungen vorwiegend suizidaler Art

5. Motivation dieser Arbeit

Vergiftungen mit Pflanzenschutzmitteln sind nicht so selten, daß man ihnen keine Beachtung zu schenken braucht. Nun bieten aber gerade diese Vergiftungen mit ihrem häu-

häu-
figen Schwerpunkt auf den neurologischen Krankheitser-
scheinungen, z.T. erhebliche Schwierigkeiten differen-
tialdiagnostischer Art, was gerade bei der akuten Ver-
giftung, bei der die Prognose wie auch die Therapie sehr
von einer raschen Diagnose abhängt, ein ziemliches Han-
dicap darstellt.

Dies ist auch darauf zurückzuführen, daß es bei einigen
Pflanzenschutzmitteln zwar eine große Anzahl von Veröf-
fentlichungen über Vergiftungen gibt, trotzdem aber kein
zusammenhängendes Werk existiert, welches die wichtigsten
und häufigsten Vergiftungen mit Pflanzenschutzmitteln in
ihrer klinischen Symptomatik, verbunden mit etwaigen histo-
pathologischen Erkenntnissen beschreibt.

Dies in einem bescheidenen Rahmen auf neurologischer
Ebene nachzuholen, um damit dem Praktiker eine kleine dia-
gnostische Hilfe zu bieten und dem am Gegenstand Inte-
ressierten aufgrund eines - zwar begrenzten - Literatur-
verzeichnisses die Möglichkeit zum Weiterstudium zu ge-
ben, ist der Sinn und Zweck dieser Arbeit.

Es handelt sich bei den nachstehend beschriebenen Grup-
pen um die entweder am häufigsten in Gebrauch befindli-
chen oder trotz geringerer Anwendung um häufige Vergif-
tungen mit denselben. Wenn besonders das Kapitel über die
organischen Quecksilberverbindungen breiter ausgefallen
ist, als es deren Bedeutung als Fungizidum zukommt, so hat
das seinen Grund in dem wachsenden Interesse, welches die-
sen Verbindung aufgrund der ständig steigenden Quecksil-
berkonzentration in unserer Umwelt entgegengebracht wird.

Abb. I. Saisonale Verteilung

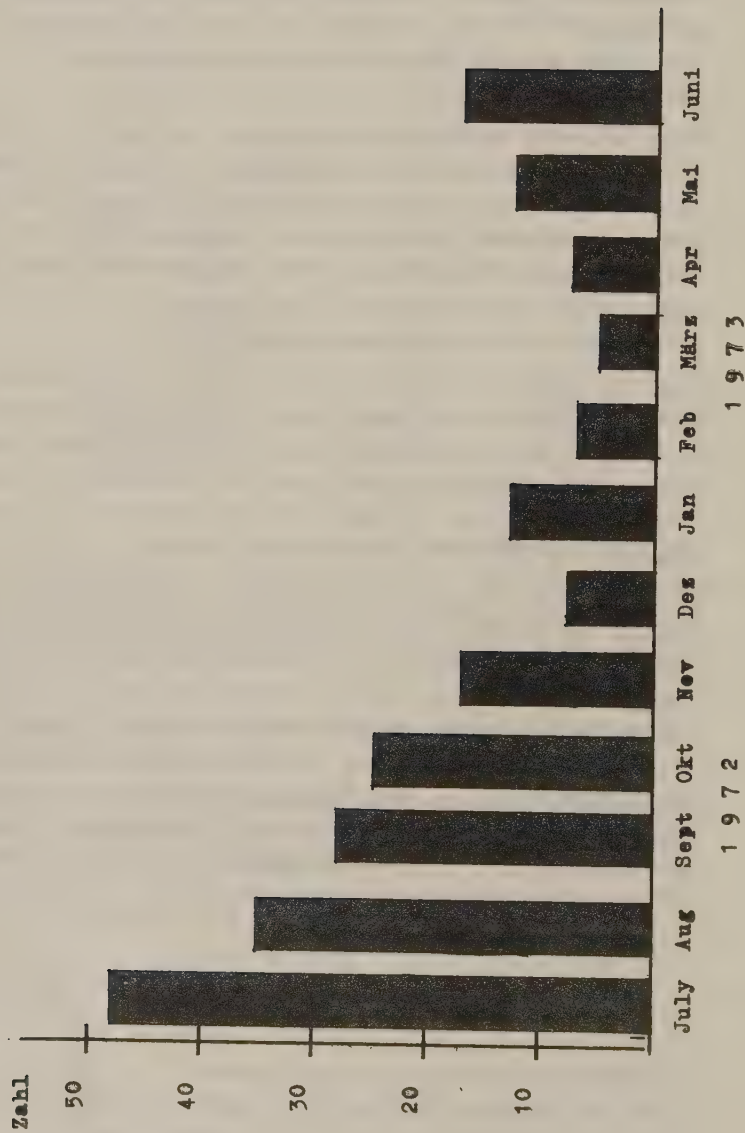
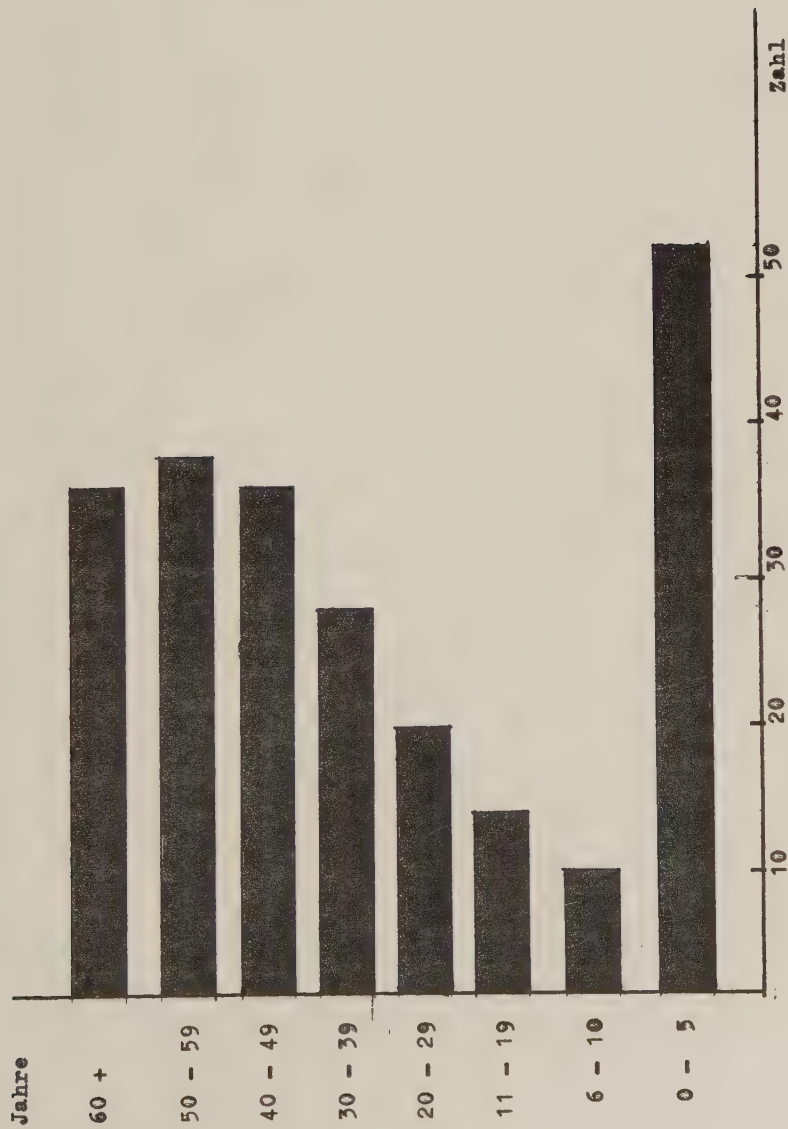


Abb. II. Altersverteilung



II

Spezieller Teil

1. Vergiftungen mit Phosphorsäureester

1.1 Allgemeine Toxikologie

1.1.1 Die Verwendung der Phosphorsäureester

Seit ihrer Entdeckung durch Schrader 1944 haben die Phosphorsäureester ständig an Bedeutung gewonnen. Momentan sind sie als Insektizide und Akarizide die Hauptwaffen im Einsatz gegen Schädlinge. Mehr als 100 Verbindungen sind in Gebrauch. Hauptsächliche Bedeutung haben aber nur 1 - 2 Dutzend davon, die unter den verschiedensten Namen, wie Metasystox, Mevinphos, Parathion u.s.w. im Handel erhältlich sind. Jährlich werden auf der Welt etwa 100 000 t davon produziert.

In den letzten Jahren sind Organophosphatverbindungen mit nematiziden, fungiziden, herbiziden und rodentiziden Wirkungen gefunden worden. Man unterscheidet bei den Phosphorsäureestern zwischen Mitteln mit direkter Wirkung als Kontakt- und Fraßgift, und Mitteln mit systemischer Wirkungsweise. Die systemische Wirkung besteht darin, daß diese Mittel die Fähigkeit haben, in die Pflanze einzudringen, sei es über die Wurzeln oder die Blätter, dann im Saftstrom der Pflanze transportiert zu werden und sich in die Zelle einzulagern, wodurch sie in Abhängigkeit von ihrem Abbau eine gewisse Dauerwirkung erzielen. Man spricht von systemischer Wirkung, wenn die Speicherung des Giftstoffes in insektizid wirksamer Konzentration mindestens sieben Tage lang anhält. Der Vorteil der systemischen Pflanzenschutzmittel ist ihre selektive Wirkungsweise, da hierbei wirklich nur die Pflanze schädigende Insekten betroffen werden. Der Abbau dieser Mittel erfolgt verhältnismäßig rasch und die Abbauprodukte haben, toxikologisch gesehen, keinerlei Bedeutung, sodaß auf diesem Wege eine Gefährdung für den Menschen nicht gegeben ist. Schätzungen ergaben, daß Phosphorsäureester nur mit etwa 5 - 15 % an den

den
Rückständen von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln beteiligt sind.(Downy (19))

1.1.2 Die Wirkung der Phosphorsäureester

Der primäre Effekt der organophosphaten Insektizide besteht aus einer Phosphorylierung eines Serinrestes am aktiven Zentrum der Azetylcholinesterase, welche damit blockiert wird. Sie sind also damit Azetylcholinesterasehemmer, wobei allerdings, wie wir später sehen werden, auch noch andere Wirkungsweisen zur Diskussion stehen, die zwar momentan noch nicht erklärbar sind, die man aber aufgrund der klinischen Erscheinungen nicht auf die Cholinesterasehemmwirkung zurückführen kann. Die Cholinesterase spaltet die Phosphorsäureester zwar auch, die chemische Bindung an die Cholinesterase ist aber so stark, daß dieser Vorgang extrem langsam abläuft. So sind die Vergiftungserscheinungen hauptsächlich durch die Anhäufung des Azetylcholins zu erklären, wobei aber die Vergiftung erst bei einem Absinken der Cholinesteraseaktivität auf ca 30 % klinisch manifest wird.

Die vielen Verbindungen, die heute auf dem Markt sind, unterscheiden sich z.T. erheblich in ihrer Toxizität. So reicht die Skala von höchster Giftigkeit mit einer LD 50 von 1 - 2 mg/Kg KG bis zur LD 50 von 200-400 mg/Kg.

1.1.3 Häufigkeit und Möglichkeiten der Vergiftung

Wie gefährlich der Umgang mit den hochtoxischen Verbindungen ist, zeigt die relativ große Anzahl von Vergiftungsfällen, die jährlich gemeldet werden. So wurden 1974 dem Gesundheitsministerium der USA 1157 Vergiftungsfälle mit Pflanzenschutzmitteln mitgeteilt. Davon waren in 229 Fällen Arbeiter betroffen, die mit der Ausbringung der Mittel beschäftigt waren. 86 Fälle da-

da-
von hatten generalisierte Vergiftungserscheinungen,
die bei 55 auf Organophosphate zurückzuführen waren.
(Swift (90))

Bis 1952 wurden in der amerikanischen Literatur 424
Vergiftungsfälle mit Phosphorsäureester verzeichnet,
davon 208 gewerbliche Vergiftungen in! der Landwirt-
schaft.(Erdmann (25))Von 1951 bis 1957 stiegen allein
in Kalifornien die jährlichen Unfälle mit Pflanzen-
schutzmitteln von 400 auf 794,von denen im Jahre 1957
434 Fälle auf die Landwirtschaft und 89 auf die Her-
stellung entfielen.Davon waren :

Organophosphate	229	org.Quecksilberverb.	5
chlor.Kohlenwasserst.	77	Fungizide	26
Herbizide	67	Phenolverb.	32

(Kleinmann (52))

Diese Aufzählung ließe sich noch beliebig lange fort-
setzen.Sie zeigt,daß die Phosphorsäureester mit Abstand
am häufigsten zu Vergiftungen führen.Dies beruht einmal
auf ihrer hohen Toxizität und zum anderen auf ihren ver-
breiteten Gebrauch.

Aufgrund ihrer Lipoidlöslichkeit sind nicht nur orale,
sondern auch inhalatorische und perkutane Vergiftungen
gut möglich.Nach Swift (90) sind perkutane Fälle wäh-
rend des Mischvorganges sogar die häufigsten;danach fol-
gen als Ursachen ungünstige Windverhältnisse beim Stäu-
ben und somit Vergiftungen per inhalationem und weiter-
hin Schäden in den Schutzbekleidung.Ja sogar beim Reini-
gen der Arbeitsgeräte und -kleider kamen schon Vergif-
tungen vor.Taylor (93)z.B.schildert den Fall eines Land-
arbeiters,der Parathion sprühte und dann,nach Genuß eines
Kandiszuckers,den er in der Hosentasche seiner Arbeits-
kleidung trug,Vergiftungserscheinungen zeigte.Büch und
Florance (12) berichten über einen Fall versehentlicher
Instillation von Systox in die Nase bei Schnupfen.Man
sieht also,den Möglichkeiten,sich zu vergiften,ist ein

ein
weites Feld aufgetan, woraus sich der zwingende Grund ergibt, von technischer Seite aus alles zu tun, um den Kontakt mit diesen Mitteln bei der Arbeit auf ein absolutes Minimum herabzusetzen. Aus diesem Grund ist der Prophylaxe von Vergiftungen ein besonderer Wert beizumessen.

1.1.4 Vorbeugende Maßnahmen

Von Summerford und Mitarbeitern (89) wurden 258 Personen, die mit Parathion arbeiteten, ein Jahr lang überwacht. Während der Spritzperiode zeigte sich eine deutliche Senkung der Serumcholinesteraseaktivität. Die gefundenen Werte betrugen im Mittel 0,46 und 0,65 gegenüber 0,72 als normaler Mittelwert.

Während einer Kontrolluntersuchung zur Bestimmung der Serumcholinesteraseaktivität bei Personen, die mit dem Besprühen von Gemüsepflanzen in Maitland (Australien) mit Parathion beschäftigt waren, zeigten 1/3 der Farmer einen beträchtlichen Abfall der Aktivität, manche sogar bis nahe an die 30 %-Grenze. (Simpson (86))

Dies zeigt, daß sich bei ständiger Exposition die Cholinesterase nicht mehr genügend erholen kann und somit, in begrenztem Umfang, eine Art chronische Vergiftung zustande kommt.

Die Erfassung der Vergiftungen bei der Anwendung der Phosphorsäureester in der Landwirtschaft ist gerade in den leichten Fällen sehr lückenhaft, da die Landbevölkerung entweder den Arzt gar nicht aufsucht, oder aber die Symptome vom Arzt nicht richtig erkannt werden. In Deutschland traten von 1951 - 1955 27 registrierte Fälle von Phosphorsäureestervergiftungen in der Land- und Gartenwirtschaft auf, die alle leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten ereigneten sich beim Spritzen in Obstgärten und Gärtnereien. (Reinl (79))

Auch Vergiftungsfälle in der Industrie sind schon beschrieben worden. Hier ist allerdings in der letzten Zeit ein starker Rückgang zu verzeichnen gewesen, seitdem an den Arbeitsplätzen die Erythrozytencholinesteraseaktivität überwacht wird. Bei Abfall derselbigen unter 80 % erfolgt ein sofortiger Arbeitsplatzwechsel. Ein weiteres sicheres Zeichen der Resorption ist auch das Auftreten von p-Nitrophenol im Urin. (Schwerdt(83)) Ein Ausbau der Erfassungsmethoden gerade im Bereich der Landwirtschaft wäre wünschenswert. Auf die Möglichkeit der Schutzbekleidung wurde schon hingewiesen.

1.2 Klinik der Phosphorsäureestervergiftungen

1.2.1 Erscheinungen, die auf der Cholinesterasehemmwirkung beruhen

Bei der typischen akuten Vergiftung mit einem Phosphorsäureester - hierbei ist zu bemerken, daß die Vergiftungen mit den verschiedenen Verbindungen dieser Gruppe alle dasselbe klinische Bild bieten, sie unterscheiden sich nur in der Dosis letalis - lassen sich nach Moeschlin (64) 3 Angriffsrichtungen herausstellen:

1. Die muskarinähnlichen Wirkungen
2. Die nikotinähnlichen Wirkungen
3. Die zentralnervösen Wirkungen

1.2.1.1 Muskarinähnliche Wirkungen

Diese zeigen sich zu Beginn der Vergiftungserscheinungen. (Moeschlin (64), Pribilla(73)). Die Phosphorsäureestervergiftungen beginnen mit Anorexie, Nausea, Erbrechen, Abdominalkrämpfen, Schweiß-, Speichel- und Tränenfluß sowie einer Miosis. Bei stärkerer Exposition kommen dann noch Diarrhoe, Tenesmen, Stuhl- und Harninkontinenz, extreme Miosis, asthmaähnliche Beschwerden, ex-

ex-
treme Bronchialsekretion und erhöhter Blutdruck hinzu, wobei die Atembeschwerden bei Vergiftungen per inhalationem besonders schwer sind.

Das Auftreten der ersten Erscheinungen ist sehr von der Art der Aufnahme des Giftes abhängig. So können die ersten Erscheinungen nach Schleimhautresorption wie bei oraler und pulmonaler Vergiftung schon nach 5 - 10 Minuten auftreten, während die perkutane Resorption sich eventuell erst nach Stunden auswirkt. (86)

1.2.1.2 Nikotinartige Wirkungen

Im weiteren Verlaufe der Vergiftung treten dann die nikotinartigen Wirkungen in den Vordergrund. Diese beruhen auf einer Anreicherung des Azetylcholins an den Muskelendplatten der Skelettmuskulatur, im Gegensatz zur Muskarinwirkung, die ja darauf beruht, daß sich Azetylcholin an den Endungen der postganglionären, parasympathischen Nervenfasern der glatten Muskulatur des Herzmuskels und der sekretorischen Drüsen anreichert.

Zunächst treten fibrilläre Zuckungen der Augen - und Zungenmuskeln auf, die sich dann auf die gesamte Gesichts- und Nackenmuskulatur ausweiten bis zur Generalisation und damit der Beteiligung auch der Atemmuskulatur. Es muß aber betont werden, daß diese Erscheinungen in ihrer Intensität von der aufgenommenen Giftmenge abhängig sind und sich die zuletzt erwähnten Anzeichen nur bei schweren Vergiftungen äußern, die bis zu tonisch-klonischen Krämpfen führen.

1.2.1.3 Zentralnervöse Wirkungen

Die zentralnervösen Erscheinungen treten unabhängig vom Stadium der Vergiftung auf. Sie zeigen sich in Schwindel, Unbehagen, Rastlosigkeit, Angst, später dann in Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Ataxie, Tremor, Konzentra-

Konzentra-
tionsschwäche, Verwirrung, Desorientiertheit, Sprach-
störungen und in schweren Fällen dann Koma, Arefle-
xie und generalisierte Krämpfe.

1.2.1.4 Klinische und pathologische Erläuterungen

Bei schweren Vergiftungen stehen die bedrohlichen Symp-
tome vielfach am Anfang im Vordergrund. In diesen Fäl-
len ist die Cholinesterase auf weniger als 20 % ihrer
ursprünglichen Aktivität abgesunken. (Barnes (4))
Die Dauer der Vergiftung schwankt je nach Schwere
zwischen 2 - 10 Tagen.

Pathologisch-anatomisch lassen sich bei tödlich ver-
laufenen Fällen folgende Veränderungen feststellen :

- 1.) Ausgedehnte, stark getönte, ausgeprägte Toten-
flecke
- 2.) Außerordentlich kräftige Totenstarre
- 3.) Miosis und Austritt von blasigem Schaum aus
dem Munde
- 4.) Hochgradige Blutfülle an den inneren Organen,
besonders auch im Gehirn, mit Hirnschwellung
und Hirnödem bis zur Ruptur von Gefäßen, be-
sonders in der Brückengegend. (Pribilla (73),
Maresch (61))

Der Tod bei der Phosphorsäureestervergiftung erfolgt
offenbar an Atem- und Kreislaflähmung, wobei die di-
rekte Lähmung des Atemzentrums nachgewiesen werden
konnte. (Erdmann (26))

Von den schweren, meist mit Absicht herbeigeführten
Vergiftungen unterscheiden sich die gewerblichen durch
ihren meist benigneren Verlauf. Gerade in der Land-
wirtschaft und der Industrie haben diese Vergiftun-
gen oft einen mehr chronischen Charakter, bedingt
durch die häufige Exposition mit geringeren Konzen-
trationen, was nicht ausschließt, daß auch hier schwe-
re Unfälle vorkommen können, wie z.B. versehentliches
Verschütten über beide Arme beim Mischen und ähnli-

ähnli-
chen Vorfällen.

1.2.1.5 Chronische Vergiftungen und uncharakteristische ----- Erscheinungen

Die schon erwähnte, dem Charakter nach mehr chronische Verlaufsform zeigt, je nach dem Grad der Kumulation, abgeschwächte Bilder der akuten Vergiftung, wobei hier vorrangig zentralnervöse Beschwerden angegeben werden, wie Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufbeschwerden und Bradykardie, aber auch Müdigkeit, Salivation, Angstgefühl und fibrilläre Zuckungen. Mehrfach wurde über Ziehen und Schwäche in den Beinen geklagt, oft lange nach dem Abklingen der übrigen Symptome. Auffällig ist auch ein längeres Bestehen der Konzentrationsschwäche. Durham u.A. (21) hatten 1965 die Wirkungen von organischen Phosphorverbindungen auf die geistige Regsamkeit von Arbeitern mit Insektizidexposition untersucht und festgestellt, daß bei Auftreten der typischen akuten Vergiftungserscheinungen auch die geistige Reaktionsbereitschaft beeinträchtigt war, dies aber niemals isoliert.

Gelegentliches Symptom ist auch Augenschmerz, Augendruck und Nebelsehen. (Gershon und Shaw (29)) berichteten sogar von depressiven und schizoiden Reaktionen nach Vergiftungen mit Phosphorsäureestern.

1.2.1.6 Statistische Erhebungen

Aufgrund dieser vielfältigen Symptomatik, die in ihrer Ausprägung noch dazu sehr von der aufgenommenen Giftmenge abhängt, ist es natürlich nicht immer leicht, eine sichere Diagnose zu stellen. Nach einer synoptischen Auswertung von 536 Vergiftungsfällen aus der Literatur und aus dem Sammelgut des Toxikologischen Informationszentrums Zürich - im wesentlichen aus den Jahren 1966 - 1968, erstellt von S. Leuzinger (60) und dargestellt auf umseitiger Tabelle - läßt sich schneller Überblick über

über
die markantesten Symptome gewinnen.

T a b e l l e

Schweregrad	leicht	mittelschwer	sehr schwer - letal
Augensymptome	Lichtscheue Sehstörungen Miose (sek.)	Sehstörungen Augen-Kopfschmerz Miose (sek.)	starke Miase, eventuell aber Mydriasis !!!
Atemwegs- symptome	Rhinorrhoe erschwerte Atmung Beklemmungs- gefühle	starke Rinorrhoe Stechen in der Brust mühsame Atmung	Atmung sehr erschwert evtl. Atemstillstand Lungenödem
zentralnervöse u.a. Symptome	Salivation Brechreiz Schwitzen Übelkeit	Zuckungen Erbrechen Diarrhoe Zittern	Krämpfe tonisch - klonische Krämpfe Koma höchste Erregung

Bei Vergleich des prozentualen Auftretens der einzelnen Symptome bei oraler gegenüber inhalatorischer und perkutaner Vergiftung ergeben sich folgende Häufigkeiten :

Symptome	peroral	perkutan,inhalat.
Schwindel, Übelkeit	13 %	75 %
Erbrechen	29	69
Magen-Darmkrämpfe	11	37
Diarrhoe	10	27
Kopfschmerzen	1	41
Sehstörungen	36	78
Muskelzittern,-krämpfe	29	60
Muskelschwächen	4	40
Psychosen	7	28

Hieraus schloß Lenzinger :

- 1.)Die Symptomatologie der Vergiftung ist uneinheitlich, vor allem tritt die als Leitsymptom häufig beschriebene Miosis oft nicht oder erst relativ spät auf ; eventuell sogar anstatt dessen eine Mydriasis !!, die leicht zu Fehldiagnosen führen kann.
 - 2.)Symptome seitens des Gastrointestinaltraktes traten hauptsächlich bei perkutanen und inhalatorischen, seltener bei oralen Vergiftungen auf.
 - 3.)Bei auffallend vielen Vergiftungsfällen waren psychische Störungen (Halluzinationen ect.) zu beobachten.
 - 4.)Als besonders gefährliche Mittel erwiesen sich Parathion, Malathion, TEPP und Systox.
- 1.2.2 Erscheinungen, die nicht auf der Cholinesterasehemmwirkung beruhen.
-

Die verhältnismäßig häufig angeführten Klagen über Schwächegefühl und Kraftlosigkeit in den Extremitäten legten bald den Verdacht nahe, daß es sich hierbei um Neuritiden handele.

Als Erster beschrieb Petry (70) eine Polyneuritis nach einer E 605 Vergiftung. Der Erkrankte hatte als Gärtner E 605 gespritzt und anschließend die Symptome einer mittelschweren Vergiftung gezeigt. Zwei Monate später bemerkte er Kribbeln, Taubheit und Schwäche in den Beinen, die sich bis zur Gehunfähigkeit steigerte. Nach weiteren zwei Wochen zeigten sich Lähmungserscheinungen in den Armen und vorübergehende Stuhl- und Harninkontinenz. Außerdem trat eine hochgradige Hyperästhesie auf. Fünf Monate nach Beginn der Krankheit folgte eine Muskelatrophie in den Extremitäten, die erst nach einem Jahr bis auf eine Peronäuslähmung zurückging. Noch 2 Jahre nach Krankheitsbeginn wurde ein Schwächegefühl in den Beinen konstatiert. Dazu noch Gedächtnisschwächen und Nervosität.

Ein weiterer Fall beschreibt einen Landarbeiter, der innerhalb von 2 Jahren oft Hopfen spritzte. Dieser zeigte ohne vorhergehende Vergiftungserscheinungen plötzlich Lähmungen im Bereich des Schultergürtels. (Humperdinck (42)) Auch Durham (20) beobachtete bei einigen Alkylphosphatabkömmlingen wie Mipafex und Malathion schwere polyneuritische Erscheinungen.

Im Jahre 1965 haben dann Serd und Mitarbeiter (84) anhand einer Untersuchung von 398 Personen, die mit organischen Phosphorverbindungen gearbeitet hatten, nachgewiesen, daß Spätfolgen in Form eines pseudoneurasthenischen Syndroms auftreten können.

Eine der neuesten Untersuchungen lieferten Akimov und Mitarbeiter (2) 1975 in einer klinischen Studie über 160 Patienten mit akuter peroraler Chlorophosvergiftung. Von diesen hatten 27 Patienten eine leichte, 65 Patienten

65

eine mittlere und 67 eine ernste Vergiftung mit den charakteristischen Erscheinungen. Eine ernste Polyneuritis mit Befall der unteren wie auch oberen Extremitäten hatten 38 Patienten der 67 ernsten Fälle.

Daß diese langanhaltenden, z.T. polyneuritischen Erscheinungen nicht auf der Hemmung der Cholinesterase beruhen können, liegt auf der Hand, aber man hat bis heute vergeblich nach einer Erklärung dafür gesucht. Auf jeden Fall aber basiert die Toxizität der Phosphorsäureester nicht allein auf der Cholinesterasehemmwirkung. Auch die einmal gehegte Vermutung, es könnte sich hierbei um eine Wirkung des Lösungsmittels handeln, konnte nicht bestätigt werden.

1.3 Schlußbemerkungen

Die Phosphorsäureestervergiftung bietet ein vielfältiges Bild und ist nicht immer leicht zu diagnostizieren. Gerade bei den leichten Fällen läßt sich eine Diagnose gut aufgrund der Cholinesteraseaktivität und der p-Nitrophenolausscheidung stellen, während man bei den akuten und lebensgefährlichen Fällen die Laboruntersuchungen sicherlich nicht abwarten kann und schon vorher zum Handeln gezwungen ist. Hier kann man sich anamnestisch z.T. wenigstens auf Aussagen der Angehörigen stützen und in Verbindung mit dem gerade bei schweren Fällen nicht zu verwechselnden Bild der Aetylcholinüberschwemmung zur Diagnose gelangen. Sieht man von den Ausnahmen ab, so ist doch die starke Miosis von Anfang an hier ein ziemlich sicheres Zeichen, noch dazu in Verbindung mit generalisierten Muskelzuckungen und Erscheinungen des Gastrointestinaltraktes wie spontaner Harn- und Stuhlabgang. Aber auch die Mydriasis, die doch in etwa 15 - 20 % der Fälle auftritt (86), dürfte aufgrund der übrigen Symptomatik nicht zu Fehlschlüssen verleiten, da sie doch offen-

offen-
sichtlich konträr zu den übrigen Symptomen steht. Dieser Effekt ist übrigens auch noch nicht ganz geklärt.

Durch die umfangreichen Aufklärungsversuche und Schutzmaßnahmen haben sich, zumindest in der westlichen Welt, die schweren Vergiftungen verringert, sodaß deshalb und auch aufgrund der wirkungsvollen Therapeutika wie Atropin und PAM die Mortalität stark abgesunken ist.

So betrug die Mortalität von 200 hospitalisierten Vergiftungsfällen in Israel zwischen 1961 und 1967 nur noch 4 %.(Israeli (46)) Da aber immer wieder Unachtsamkeiten und Nachlässigkeiten vorkommen, werden auch in Zukunft, solange es diese Verbindungen gibt und sie angewandt werden, sich Vergiftungen damit ereignen.

2. Vergiftungen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen

2.1 Allgemeine Toxikologie

2.1.1 Historische Bedeutung und Verwendung

Als der Österreicher Othmar Zeidler aus rein wissenschaftlichem Interesse 1874 zum erstenmale die chemische Verbindung Dichlordiphenyltrichloräthan synthetisierte, konnte er nicht ahnen, daß er einen der interessantesten und später auch umstrittensten Stoffe in den Händen hatte, der je entdeckt wurde.

Die insektizide Wirkung dieses Stoffes, kurz DDT genannt, wurde jedoch erst 1939 durch Paul Müller entdeckt, der dafür im Jahre 1948 den Nobelpreis erhielt. Seitdem wurden viele insektizid wirkende Chlorkohlenwasserstoffe mit mehr oder weniger ähnlicher chemischer Konstitution gefunden. Sie erreichten aber nie die Bedeutung des DDT, von dem noch jetzt (1975) jährlich über 100 000 t in der Welt hergestellt und angewandt werden.

Aufsehererregend waren noch in den Kriegsjahren die Erfolge in der Seuchenhygiene und später noch mehr der erfolgreiche Einsatz des DDT gegen die Anopheles-Mücke als Erreger der Malaria, bzw. als Überträger des Erregers, den man daran ermessen kann, daß 1948 noch rund 1,8 Mllrd Menschen in malariagefährdeten Gebieten lebten und 1968 nur noch 0,37 Mllrd Menschen. (Kradel (55)) Um dies zu erreichen setzte die WHO jährlich bis zu 400 000 t DDT ein, zur Zeit noch etwa 40 - 50 000 t im Jahr.

2.1.2 Umwelthygienische Aspekte

Alles hat seine Schattenseiten und so hoch auch die

die
Verdienste des DDT anzurechnen sind, hat sich trotz seiner geringen oder, besser gesagt, relativ geringen Giftigkeit herausgestellt, daß das DDT, wie auch die anderen Chlorkohlenwasserstoffe, bei weiterer bedenkenloser Anwendung aufgrund der langen, bis zu mehreren Jahren dauernden Halbwertszeit (DDT bis 10 Jahre) zu einem toxikologischen Problem würden, da die Konzentrationen in unserer Umwelt ständig im Steigen begriffen sind und damit auch eine Anreicherung dieser Stoffe über die Nahrungsmittelkette im menschlichen Körper möglich wird.

Aufgrund dieser Tatsache wurde der Verbrauch an chlorierten Kohlenwasserstoffen in der westlichen Welt in den letzten Jahren durch Gesetze drastisch gesenkt. Auf dem Gebiete der Landwirtschaft hat der Pflanzenschutz durch die Phosphorsäureester einen weitaus wirksameren und, bezogen auf die Umweltbelastung, weniger gefährlichen Ersatz gefunden, während, wie schon erwähnt, die WHO auch heute noch nicht auf das DDT verzichten kann. Aber auch die Entwicklungsländer beharren aufgrund seiner Billigkeit z.T. weiter auf dem Gebrauch des DDT. In Deutschland war die Anwendung seit Jahren genehmigungspflichtig und nur in Ausnahmefällen erlaubt. Der Verbrauch lag, völlig unbedeutend, bei circa 10 t im Jahr. 1977 wurde die Anwendung nun völlig verboten.

Dies ist für uns insofern toxikologisch interessant, da die EWG gerade aus den Entwicklungsländern ca 80 % ihrer Kraftfutterrohstoffe bezieht (Acker(1)), und auf diesem Umwege eine Kontamination von Lebensmitteln möglich wäre.

Gerade in den letzten 10 Jahren ist die Aufmerksamkeit immer wieder auf die Chlorkohlenwasserstoffe gelenkt worden und es wurden in fast allen westlichen Staaten Höchstmengenverordnungen erlassen. In Deutschland beträgt die zulässige Höchstmenge in Lebensmitteln nach

nach
der Festlegung vom 15.11.1973 1,0 ppm. Diese Menge wurde unter der Voraussetzung angegeben, daß die 100-fache Menge, selbst bei lebenslänglicher täglicher Einnahme, nicht zu Vergiftungserscheinungen führen darf. Diese Verordnung wird selbstverständlich ständig überwacht und es werden Lebensmittelproben genommen, um über die Konzentrationen auf dem Laufenden zu sein.

Da die chlorierten Kohlenwasserstoffe fettlöslich sind, sich daher hauptsächlich im Körperfettgewebe anreichern und nicht, oder nur wenig, ausgeschieden werden, resultiert daraus auf dem Wege der Nahrungskette eine ständige Steigerung der Konzentration, die am Ende der Kette am höchsten ist. So besteht allein von der Kuhmilch zur Muttermilch eine 10-fache Konzentrationssteigerung.
(Downy (19))

Ein Beispiel für diese ständig steigende Anreicherung sei hier angeführt: an der Ostküste der USA wurden im Meerwasser DDT-Konzentrationen von 0,000 003 ppm gefunden. Im Plankton schon 0,04, in kleinen Fischen 0,5, in größeren 2,0 und in fischfressenden Vögeln bis zu 30 ppm, vereinzelt sogar bis zu 150 ppm. (WHO-Release(99)) 1970 hatten 80 % des Fischfanges im Michigansee und 42 % des Fanges aller großen Seen die DDT-Höchstgrenze bereits überschritten. (Edwards (23))

In der BRD wurden 1972 folgende Durchschnittswerte für die Chlorkohlenwasserstoffe gefunden:

in	Milch	0,2	ppm
	Butter	0,14	ppm
	Käse	0,28	ppm

Auch in den letzten Jahren durchgeführte umfangreiche Stichprobenanalysen (sogenannte Marktkorbanalysen) in der BRD ergaben, daß in 80 % der Proben keine Rückstände, in 18 % Rückstände unter der zugelassenen Toleranzgrenze und in 2 % über dieser Grenze nachgewiesen werden konnten.

Angesichts der Definition der Höchstmenge ist jedoch auch eine geringe Überschreitung derselben vollkommen ohne Belang. Dazu ein Zitat von Prof. Dr. Bähr und Dr. Roll vom Berliner Gesundheitsamt: "Eine Gefährdung des Menschen in gesundheitlicher Hinsicht durch Aufnahme von zulässigen Pflanzenschutzmittelrückständen ist aufgrund der strengen Bewertungsmaßstäbe ausgeschlossen. Abgesehen von der Speicherung einiger Organochlorverbindungen (insbesondere DDT und seine Metabolide) im Körperfett, die jedoch bisher nicht als eigentlicher toxischer Effekt gewertet werden konnte, sind chronische Auswirkungen beim Menschen durch Pestizidrückstände bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bekannt geworden." (Zitat nach Kradel (55)) Es ist also trotz vereinzelt höherer Konzentrationen in Lebensmitteln kein Anlaß zur Beunruhigung gegeben.

2.1.3 Wirkung und Toxizität

Die chlorierten Kohlenwasserstoffe, insbesondere das DDT, entfalten ihre Giftwirkung bei Insekten aufgrund ihrer Lipoidlöslichkeit und wirken als Berührungsgift hauptsächlich auf die peripheren Nerven, während sie bei den Warmblütern vorwiegend auf das ZNS wirken. Die toxische Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Störung der Ionenpermeabilität während des Erregungsvorganges im Nerven. (Kuschinsky (58))

Die akute Toxizität ist beim Menschen deswegen verhältnismäßig gering, weil die chlorierten Kohlenwasserstoffe durch die Haut kaum und durch den Darm nur langsam resorbiert werden und durch das Verbleiben im Körperfettgewebe die akute biologische Wirksamkeit vermindert wird. (Erdmann (25)) Eine wesentliche Erhöhung der Toxizität bedingen jedoch alle Maßnahmen, die die Resorption fördern: Öle, Fette und organische Lösungsmittel dienen als sogenannte Schlittenstoffe und erhöhen bei

bei
oralen wie auch perkutanen Aufnahme die Resorption erheblich. So beträgt die Dosis letalis von DDT nach Moeschlin (64) ca 20 - 30 g, in ölgiger Lösung aber 4 - 6 g.

Bei Konzentrationen im Körper von 10 ppm an treten schon die ersten Vergiftungserscheinungen auf. Konzentrationen von über 70 ppm DDT, das sind 70 mg/kg KG, rufen schon erhebliche Vergiftungen hervor. (Neumann (66))
Natürliche trifft das nicht für alle Chlorkohlenwasserstoffe zu. Zwar sind die Vergiftungserscheinungen mit nur geringen Variationen bei allen Stoffen dieser Gruppe gleich, sie unterscheiden sich jedoch z.T. erheblich in ihrer Toxizität. So ist Endrin 25-mal so giftig als DDT, Chlordan und Toxaphen speichern sich bevorzugt im Gehirn und sind 4 - 5-mal so giftig. Endosulfan wirkt als zentrales Nervengift (Krampfgift) besonders stark und auch Hexachlorzyklohexan hat eine DL von nur 150 mg/kg KG. (Stur (88))

Verglichen mit den Phosphorsäureestern sind die Chlorkohlenwasserstoffe natürlich wesentlich weniger toxisch, und doch gibt es mit diesen Stoffen eine Unzahl von Vergiftungsfällen, die z.T. auf grober Fahrlässigkeit beruhen, oder aber auf der Tatsache, daß die Toxizität derselben oft etwas zu sehr unterschätzt wurde.

Ein Fall beispielloser Fahrlässigkeit z.B. endete in einer Brotmassenvergiftung durch ein mit Endrin verunreinigtes Mehl, bei der es schon 3 Stunden nach Einnahme zu Bewußtlosigkeit mit wiederholten epileptischen Anfällen kam. Die Erscheinungen verschwanden zum Glück in den meisten Fällen nach 24 Stunden wieder. (Davis, Lewis (19))

2.2 Klinik der Vergiftung

Obwohl in der Literatur nur ein Fall einer chronischen Vergiftung beschrieben wurde, erscheint es sinn-

sinn-
voll, hier eine derartige Unterteilung zu schaffen.

2.2.1 Akute Vergiftungen

2.2.1.1 Zentrale Erscheinungen

Die akute Vergiftung durch DDT zeigt bei Moeschlin(64) als Frühsymptom eine nervöse Übererregbarkeit mit Zuckungen der Augenlider und später generalisiertem Tremor. Die Zuckungen beginnen gewöhnlich, ähnlich den nikotinartigen Wirkungen der Alkylphosphate, bei der Gesichtsmuskulatur und pflanzen sich dann kaudalwärts fort, um dann, unter Steigerung der Intensität, die gesamte Muskulatur zu erfassen. Am stärksten sind die Extremitäten befallen.

Die Krämpfe erinnern sehr an eine Strychninvergiftung, denn auch hier können Geräusche und Lichtreize Anfälle auslösen. In schweren Fällen besteht eine ausgesprochene Mydriasis. Der Tod tritt gewöhnlich durch Atemlähmung oder durch Kammerflimmern ein; die meisten Vergiftungen verlaufen aber gutartig und die Erscheinungen verschwinden nach 24 Stunden wieder.

Dieselbe Symptomatik beschrieben auch Israeli und Mitarbeiter (47) bei 3 Arbeitern einer Fabrik zur Herstellung von Endosulfan. Endosulfan reichert sich zwar nicht im Körperfett an (ein Ausnahmefall!), zeigt aber sonst dieselben Symptome. Außerdem konnte bei allen 3 Patienten ein pathologisches EEG festgestellt werden.

Weitere Vergiftungen und zwar Dieldrinvergiftungen wurden von Hayes (34) und Patel (67) geschildert, um nur ein paar Autoren zu nennen.

Die von vielen Autoren beschriebene Hyperthermie bei Vergiftungen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen scheint nicht nur aus der intensiven Muskelaktivität infolge Tremor und Konvulsionen zu resultieren, son-

son
dern auch aus einem direkten Einfluß auf das temperaturregelnde Zentrum im ZNS. (Henderson (36)) Dies ist nicht von der Hand zu weisen, wenn man bedenkt, daß die zentrale Wirkung des DDT auf signifikante Veränderungen der Konzentrationen der biogenen Amine im Gehirn zu beruhen scheint. So sank bei Versuchen nach 5 Stunden das Azetylcholin auf 60 - 70 % und das Noradrenalin auf 60 % ab, während die 5-Hydroxyindoleessigsäure auf über 140 % anstieg. (Hrdina u.a. (40))

Schon früher konnte gezeigt werden, daß eine zeitliche Korrelation zwischen dem Absinken des Azetylcholins im Striatum und dem Auftauchen von DDT-induziertem Tremor und Konvulsionen besteht. (Hrdina u.a. (41)) Auch andere Autoren hatten sich schon mit diesem Thema befaßt, mit demselben Ergebnis, daß die zentrale Erregung bei DDT-Vergiftungen auf das Absinken auch des Azetylcholins zurückzuführen ist. (Griarmann (31), Richter (80))

Diese neurochemischen Veränderungen lassen es auch verstehen, daß es bei Vergiftungen mit Chlorkohlenwasserstoffen zu EEG-Veränderungen kommt. Es ist bekannt, daß diese EEG-Veränderungen sehr früh auftreten und sich daher zur Frühdiagnose und Überwachung von Fabrikarbeitern eignen, da sie vor allen anderen körperlichen Erscheinungen auftreten.

Nachstehend das Beispiel einer Fabrik zur Herstellung organochlorider Insektizide in Holland. (Hoogendam (39)) Da bei der Herstellung mit weitaus höheren Konzentrationen gearbeitet wird, als bei der Verwendung, kam es relativ häufig zu Vergiftungserscheinungen, bis man dazu überging, die Arbeiter mittels EEG zu überwachen. Bei der Erstuntersuchung der 122 Arbeiter, die einer Kontamination ausgesetzt waren, konnten bei 25 Personen (=20 %) EEG-Veränderungen festgestellt werden, während nur 9 % der Kontrollgruppe solche aufwies. Diese Abnormalitäten gingen nach einer 3 - 6 monatigen strengen Nicht-

Nicht-
exposition weitgehend wieder zurück.

Bei Untersuchungen von definitiven Vergiftungsfällen war man auf eine ganz spezielle EEG-Veränderung gestoßen, nämlich bilaterale, synchrone Spikes oder Spikewellen Komplexe. Man führte diese Aktivitäten auf Störungen im Gehirnstamm zurück. Außerdem fand sich noch eine Zunahme von Theta-Wellen höherer Spannung.

Auch von Israeli (48) wurden bei 22 % von 73 exponierten Arbeitern EEG-Veränderungen festgestellt, und zwar handelte es sich bei 11 Personen um leichte bis mittelschwere Abweichungen vom Typ diffuse Wellen, bitemporal mit wechselnder Lateralisierung, Dazu bei einem Teil eine bitemporale Desorganisation in Form von Theta-Wellen. Bei 4 Arbeitern zeigten sich mittelschwere bis schwere Veränderungen im Sinne langsamer und scharfer paroxysmaler Wellenentladungen, anteriorer "spike and wave"-Entladungen und posteriorer niedriger, rhythmischer "spike"-Entladungen. Neurologische Erscheinungen konnten jedoch bei keinem dieser Arbeiter gefunden werden.

2.2.1.2 Periphere Erscheinungen

Außer diesen zentralen Erscheinungen, auf die das Schwergewicht zu setzen ist, gibt es allerdings noch Fälle, bei denen über periphere Nervenläsionen berichtet wird. So beschreibt Schüttmann (81) eine toxische Polyneuritis nach einer DDT-Vergiftung und Klingemann (53) eine Tibialis- und Peronäuslähmung, sowie eine verzögerte Schmerzleitung, Hyp- und Hyperästhesien, fehlende Sehnenreflexe und sogar eine Akustikschädigung. Neben den üblichen zentralen Erscheinungen berichten sie über Koordinationsstörungen und Depressionen, die sich allerdings im Gegensatz zu den motorischen und sensorischen Störungen schnell wieder zurückbildeten.

2.2.2 Chronische Vergiftungen

Liest man in der Literatur nur über akute Vergiftungsfälle, so muß doch auch die Möglichkeit einer chronischen Indoxikation in Betracht gezogen werden. Sie wird immer wieder mit einem großen Fragezeichen versehen, da man der Meinung ist, unterschwellige Mengen würden schnell in das Fettgewebe verlagert werden und somit auch bei häufigerer Kontamination das Entstehen toxischer Konzentrationen im Gehirn vermieden.

Der erste chronische Vergiftungsfall der Literatur wurde von Hertel (37) beschrieben. Er schildert den Fall eines 60-jährigen Mannes, der von 1946 an als Bunkerwart in einem Flüchtlingsdurchgangslager die Aufgabe hatte, die Bunker zweimal wöchentlich mit einem DDT-Stäubemittel zu entwesen. Mangels Aufklärung über Schutzmaßnahmen ließ es dieser Mann vermutlich an jeder Vorsichtsmaßnahme fehlen.

Die ersten Anzeichen der chronischen Vergiftung äußerten sich in Hauterscheinungen, die weiter nicht ernst genommen wurden, ihn aber nach hartnäckigem Verlauf Ende März 1950 in die Hautklinik führten.

Hier wird schon über zunehmende Hyperalgesie und-ästhesie berichtet. Weiterhin über einen zunehmenden Tremor an Kopf und Händen sowie eine Charakterveränderung im Sinne einer gesteigerten Aggressivität. Monate später stellten sich Krämpfe in den Fingern und Füßen ein, besonders beim Spazierengehen und im Bett.

Der Neurologe stellte eine Paralysis agitans mit Tremor des Kopfes und beider Arme fest. Der Patient machte einen euphorisch-fahrigen Eindruck und zeigte teilweise ein stumpfes, psychisch eingeeengtes Wesen. Weiterhin traten Koordinationsstörungen in den Bewegungen der Arme und Beine beim Gehen und Hantieren auf, wie

wie auch Wesensveränderungen wie Furchtsamkeit und Schreckhaftigkeit, verbunden mit schneller Erregbarkeit.

Mitte September 1950 kam es dann zu Schwindelanfällen und der Tremor verstärkte sich. Kieferkrämpfe und Sehstörungen traten auf und im Oktober verstarb der Patient.

Bei der histologischen Untersuchung wurden massive Einlagerungen von DDT-Kristallen im Fettgewebe gefunden. Dies und das Zunehmen der neurologischen Erscheinungen bei zu diesem Zeitpunkt fehlender Exposition führte zu dem Schluß, daß der Patient durch seine jahrelange Tätigkeit einen erheblichen Vorrat an DDT in seinem Fettgewebe gespeichert hatte. Aus unbekannten Gründen mußten diese Depots dann in letzter Zeit verstärkt DDT freigegeben haben, wodurch die ständig fortschreitenden neurologischen Symptome der DDT-Intoxikation beim Patienten in Erscheinung traten bzw. zu erklären wären.

Histopathologisch finden sich bei der chronischen Vergiftung wichtige Veränderungen im Kleinhirn, nämlich teilweiser oder vollständiger Kernschwund der Purkinjeschen Zellen. Die nuclei dentati und fastigii sind deutlich geschädigt. Ihre Zellkerne zeigen Chromatolyse und Vakuolisierung des Plasmas, Karyorhexis und z.T. vollständiger Verlust der Kerne. (Haymaker (35))

2.3 Schlußbemerkungen

Ob es nun wirklich möglich ist, daß die in das Fettgewebe eingelagerten Organochloride in genügender Menge wieder abgegeben werden können und ob dies z.B. auch bei einer Nulldiät infolge massiven Abbaus von Fettgewebe eintreten könnte, blieb allerdings bis heute immer noch umstritten. Die Möglichkeit ist auf keinen Fall von vorne herein auszuschließen, nur dürften die in unserer Umwelt zirkulierenden Konzentrationen nicht ausreichen,

ausreichen,
ein so großes Depot im menschlichen Körper nur über die Nahrungsaufnahme zu errichten. Anders liegt der Fall bei beruflich bedingtem erhöhten Kontakt. Die dabei aufgenommenen Mengen reichen möglicherweise schon aus, ein solches Depot aufzubauen.

Hertel selbst stellte sich gegen eine Verneinung der chronischen DDT-Intoxikation und war der Meinung, daß bis dato sicherlich schon einige leichtere chronische Fälle unerkannt geblieben sind.

Zur Diagnose der akuten Vergiftung sei noch bemerkt, daß die peripheren Erscheinungen nur in einem geringen Prozentsatz auftreten, sie also nicht die Regel sind, wohingegen die zentralen Symptome immer zu Beginn einer Vergiftung mit organochloriden Insektiziden auftreten und das klinische Bild der Erkrankung bestimmen. Gerade die EEG-Veränderungen dürften in dieser Hinsicht, besonders auch bei leichteren und daher in der Symptomatik unklarerer Fällen ein wertvoller Hinweis auf eine derartige Vergiftung sein. Wichtig ist außerdem die DD zur Strychninvergiftung. Zwar zeigt auch die Organophosphatvergiftung paradoxerweise manchmal eine Mydriasis zu Beginn, aber es besteht doch das Bild einer Azetylcholinüberschwemmung, welches daher differentialdiagnostisch keine Schwierigkeiten bieten dürfte.

Gerade in Deutschland mit der derzeitigen Einschränkung des Verbrauchs an chlorierten Kohlenwasserstoffen und der daraus resultierenden überaus geringen Expositionsmöglichkeit wird es verständlicherweise nicht leicht fallen, an eine entsprechende Vergiftung zu denken, doch sollte dieser Umstand nicht Ursache einer Fehldiagnose sein.

3. Vergiftungen mit Quecksilberverbindungen

3.1 Allgemeine Toxikologie

3.1.1 Die Bedeutung des Quecksilbers für Industrie und Umwelt

Das Quecksilber hat in den letzten Jahren, ähnlich wie das DDT, immer mehr Interesse auf sich gelenkt, da seine Konzentration in unserer Umwelt ständig im Steigen begriffen ist. Aufgrund seines steigenden Gehaltes in Flüssen, Seen und Meeren (Tobias(94), Eyl(28)) und seiner beträchtlichen Verweildauer im biologischen Organismus folgt auch eine fortschreitende Konzentrierung in der Nahrungskette.

Anders aber als bei den chlorierten Kohlenwasserstoffen, die man in ihrer Anwendung in den letzten Jahren ziemlich einschränken konnte, war es bis jetzt noch nicht gelungen, die Umweltkontamination mit Quecksilber und seinen Verbindungen zu vermindern. Dies liegt an der vielseitigen Verwendung des Quecksilbers, welches in allen Industrieländern unabkömmlich ist.

Seit dem Jahre 1900 wurden in den USA schätzungsweise 80 000 t verbraucht und im Zeitraum von 1958-1968 ist der Verbrauch von 2000 t auf 3000 t pro Jahr gestiegen. (West (100))

Eine weitere wesentliche Quelle der "Kontamination" ist das natürlich vorkommende Hg, welches durch die Erosion und die immer intensivere Bodenbearbeitung ausgeschwemmt und in die Meere gespült wird. Infolge seines hohen Dampfdruckes vermag es außerdem leicht

leicht

in die Atmosphäre zu gelangen, um durch den Regen wieder in unseren Wasserkreislauf eingegliedert zu werden.

Quecksilber ist in natürlicher Weise in einer Konzentration von 0,03 - 0,08 ppm im Ackerboden enthalten, das sind 90 - 240 g/ha Ackerkrume. (Kradel (56))

Um einen Einblick in die vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten des Hg zu bekommen, sei nachstehende Tabelle zur Kenntnis genommen. So wurden in den USA 1968 von den genannten 3000 t Hg (nach Hartung (32)) verwendet für :

Elektroindustrie	26 %	Fungizide	5 %
Chlor-Alkali-Ind.	23 %	zahnärztl. Ind.	4 %
Farbenindustrie	15 %	Katalysatoren	2,5 %
Herst. v. Meß-geräten	10 %		

Wir sehen also, daß der Beitrag der Hg-Fungizide zur Umweltkontamination relativ gering ist. In Deutschland betrug der Hg-Verbrauch zur Herstellung von Fungiziden im Jahre 1972 27 t, das sind ca 4 % des Gesamtverbrauches. Der Möglichkeit, sich mit Hg-Fungiziden zu vergiften, steht hier also auch die Gefahr einer Vergiftung über die Nahrungsmittelkette gegenüber, wie wir es bei den später beschriebenen Minimata-Fällen sehen werden.

Wie groß dieses Hg-Problem mittlerweile geworden ist, sieht man zum Beispiel an Fischuntersuchungen an den großen Seen in den USA. Hier wurden Konzentrationen von durchschnittlich 1,5 ppm im St. Clair See und im Erie See sogar bis zu 3 ppm gefunden. Die Toleranzgrenze aber beträgt in den USA 0,5 ppm. Bei Untersuchungen von Wasservögeln aus dem Bereich der Seen wurden bei Stockenten bis zu 5 ppm, beim Reiher durchschnittlich sogar 23 ppm gefunden. Planktonuntersuchungen im Michigansee ergaben 2,2 ppm im Phytoplankton und 0,9 ppm im Zooplankton, bezogen auf das

das
Trockengewicht.(Hartung (32))

Fische und Muscheln aus der Minimata-Bucht enthielten bis zu 10 ppm.

Aber auch die Hg-Fungizide sind von toxikologischer Sicht aus gesehen eine Gefahrenquelle, die noch dazu zu vermeiden wäre, da es mittlerweile wesentlich ungiftigere und genau so gut wirksame Fungizide gibt.

Den Anfang bei den Hg-Fungiziden machte 1912 das von Bayer entwickelte Upsulum, ein Chlorphenylquecksilber. Eine lange Reihe hochwirksamer Verbindungen folgte und eine der letzten Entwicklungen auf diesem Gebiete ist die Ceresan-Trockenbeize, ein Alkoxyalkyl-Hg-Salz, welches mit ca 50 anderen ähnlichen Verbindungen noch in Gebrauch ist.

Beizmittel sind Aufbereitungen fungizider Wirkstoffe, die auf Beizgut (Samen, Knolle, Zwiebel) so aufgebracht werden können, daß sie entweder direkt, oder erst nach Aussaat oder Pflanzung unter Mitwirkung der Bodenfeuchtigkeit ihre Wirkung entfalten können. Diese Beizmittel haben die Aufgabe, entweder die dem Beizgut äußerlich anhaftenden Krankheitserreger abzutöten, oder aber als Keimschutzmittel das im Boden liegende Saatgut vor dem Angriff bodenbürtiger pilzlicher Krankheitserreger zu schützen. (Wegler (97))

Daß dieses mit Hg-Verbindungen gebeizte Saatgut für saadfressende Vögel und andere Tiere eine Gefahr darstellt, liegt auf der Hand. In Skandinavien verenden zahlreiche Vögel wie Fasane, Rebhühner, Tauben u.a. Saadfresser infolge Vergiftung mit Hg-Fungiziden. Bei Untersuchungen der im Freiland tot aufgefundenen Vögel ergaben sich folgende Konzentrationen : (Moeschlin 64)

Fasane und Rebhühner	28 - 140 ppm
Tauben	8 - 45 "
Rabenvögel	29 - 110 "
Finken	11 - 136 "
Adler, Bussarde, Habichte	6 - 100 "
Eulen	4 - 270 "

Da sich, wie wir später sehen werden, das Hg hauptsächlich in den Organen ablagert, beziehen sich diese Angaben auf diese, jedoch wurden auch in der Skelettmuskulatur der Vögel beträchtliche Konzentrationen gefunden. Der in Deutschland tolerierte Wert für Hg-Konzentrationen in Nahrungsmitteln beträgt 0,1 ppm, die normale tägliche Aufnahme aber nur 5 - 20 Mikrogramm.

5.1.2 Art und Möglichkeit der Vergiftung

Die Vergiftung ist oral wie inhalatorisch möglich, jedoch sind auch schon perkutane Fälle beschrieben worden, so z.B. beim Handsägen oder unvorsichtigem Mischen des Getreides. (Hunter (44)) Bei Vergiftungen per inhalationem reichert sich das Hg hauptsächlich im Gehirn an. (Berlin (5)) Gespeichert wird das Hg im menschlichen Körper zu 80 % als Methylquecksilber. Dies hat eine Halbwertszeit von ca 70 Tagen und wird durch die Nieren, den Darm, aber auch durch die Speicheldrüsen ausgeschieden, Die Giftwirkung beruht vermutlich auf der Blockierung verschiedener Enzymsysteme, vor allem des Nervensystems.

Nach Jervis treten die ersten klinischen Erscheinungen der Vergiftung mit organischen Hg-Verbindungen bei Konzentrationen von 150 - 200 ppm im Haar auf. (Jervis (49)) So wurden auch bei Haarproben von Personen, die jahrelang Fisch von den großen Seen gegessen hatten, bis zu 100 ppm Hg gefunden.

Das Erschreckende an diesem Problem ist ja das, daß jährlich tausende von Tonnen Hg aus Lagern gefördert werden, die der natürlichen Erosion nie zugänglich wären und die samt und sonders im Laufe der Jahre der sowieso ständig zirkulierenden Menge zugeführt werden, die sich somit zwangsläufig erhöht. Das DDT hat immerhin eine Halbwertszeit von 3 Jahren, eine

eine
Möglichkeit aber, das Hg aus unserer Umwelt zu entfernen gibt es nicht.

3.2 Klinik der Vergiftung

Von toxikologischer Sicht aus ist zu sagen, daß sich die Vergiftungserscheinungen bei organischen Hg-Verbindungen kaum wesentlich von einander unterscheiden, obwohl man bei der Hg-Vergiftung nie von einem streng einheitlichen Verlauf sprechen kann. Dies mag wohl darauf zurückzuführen sein, daß alle diese Verbindungen im Körper einen Umbau zu Methylquecksilber erfahren und als solches gespeichert werden. Dies sieht man auch am Beispiel der Minimata-Fälle.

3.2.1 Die Minimata - Fälle

Die erste große Vergiftungswelle mit Hg, die Aufsehen erregte, ereignete sich in Japan in der Minimatabucht, wo in den Jahren 1953 - 61 88 Fälle der nach der Bucht benannten Krankheit registriert wurden.

Ursache des Krankheitsausbruches war die Ansiedlung einiger Industriebetriebe in der Bucht, die sich mit der Produktion von Vinylchlorid befaßten. Hierbei wurde Hg-chlorid als Katalysator benutzt. Beim Produktionsvorgang entstand aber nebenbei Methylquecksilber, welches mit den Abwässern in die Bucht gelangte und von dort über die Fische und andere Meerestiere in die Körper der sich vorwiegend aus dem Meere ernährenden Bevölkerung.

Als Hauptsymptom dieser fieberlos akut oder subakut beginnenden Krankheit haben Takeuchi und Mitarbeiter (91) die neurologische Trias : Cerebelläre Ataxie, Gesichtsfeldeinschränkung und Dysarthrie beschrieben.

beschrie-
ben, welche als Hunter-Russel Syndrom bezeichnet wurde. In den von Tokoumi (95) beobachteten 34 Fällen entwickelte sich bei allen zuerst eine Gefühllosigkeit in den Gliedern und um den Mund, oft begleitet oder gefolgt von einer undeutlichen Aussprache (88 %) und unsicherer Haltung. Weiterhin hatten alle eine Gesichtsfeldeinschränkung und 85 % Gehörverminderung. In 3/4 der Fälle wurde ein Tremor beobachtet und bei allen Hyperästhesie an den distalen Enden der Extremitäten mit einem Verlust der Oberflächen- und Tiefensensibilität. Die Tiefenreflexe waren bei 15 Patienten verstärkt, bei einigen aber auch abgeschwächt. Bei 25 % der Patienten wurde zunehmender Speichelfluß und bei 70 % geistige Verwirrung festgestellt.

Bei Kindern gab es zu diesem Bild einige Abweichungen. So konnte bei der Untersuchung von 18 Kindern in allen Fällen eine Ataxie, Beeinträchtigung der Haltung und geistige Verwirrung beobachtet werden. Weiterhin konnten bei 70 % verstärkte Reflexe, bei 50 % zunehmende Salivation und bei 30 % Lachkrämpfe festgestellt werden. Gesichtsfeldeinschränkungen und Beeinträchtigung der Hör- und Sehschärfe wurden aber bei Kindern überhaupt nicht beobachtet.

Die Hg-Ausscheidung stieg vom Normalwert von 26 ug/Tag innerhalb von 5 Monaten auf 40-116 ug/Tag. Nach Beginn der Krankheit betrug die Hg-Konzentration im Haar zwischen 30 und 570 ppm.

Da Hg-Verbindungen auch die Placenta passieren, können auch Schädigungen der Foeten auftreten. Diese äußern sich in einer Mikrozephalie. Die Kinder haben vergleichsweise nur das halbe Hirngewicht wie ihre Altersgenossen. Takeuchi (91) vermutete, daß diese Veränderungen hauptsächlich in der mittleren bis späteren Schwangerschaftsperiode auftreten.

3.2.2 Vergiftungsfälle mit Hg-Fungiziden

Wie eingangs erwähnt, kam es schon verschiedentlich zu Vergiftungen infolge Verwendung gebeizten Saatgutes als Brotgetreide, oder aber wie im Fall von Alamogordo, als Futtergetreide.

Dieser Fall ist insofern interessant, weil er die Persistenz der Hg-Verbindungen zeigt und die damit verbundenen Gefahren verdeutlicht. Bei diesem Fall verfütterte ein Farmer in New Mexico 1969 ein mit einem Hg-Fungizid gebeiztes Saatgut, unwissentlich der Gefahren, an seine Schweine. Monate darauf starben die meisten dieser Schweine. Sie wurden plötzlich blind, konnten nicht mehr stehen. Kurz zuvor hatte er aber ein Schwein für den eigenen Bedarf in einem anscheinend gesunden Zustand geschlachtet. Das Fleisch dieses Schweines wurde in den nächsten Monaten von der Familie aufgezehrt, bis plötzlich drei Kinder des Farmers erkrankten, und zwar, wie sich später herausstellte, an einer Hg-Vergiftung. Das Schweinefleisch zeigte bei einer Untersuchung eine Hg-Konzentration von 28 ppm. (Pierce (71))

Ein anderer Fall beschreibt den Ausbruch einer Massenvergiftung in Jalowi, einem 250 Einwohner zählenden Dorf in der Voltaregion des afrikanischen Staates Ghana im Jahre 1967. Hier kam es zur Vergiftung durch gebeiztes Saatgut, welches in den Haushalten zu Mehl verarbeitet wurde. In diesem Falle war man sich zwar der Giftigkeit des Saatgutes bewußt, glaubte aber, das Fungizid durch Waschen wieder entfernen zu können, worauf 144 Personen, davon 20 tödlich, erkrankten. (Derban(17)) Es sind seit Bestehen der Quecksilberbeizung des Saatgutes schon viele derartige Fälle vorgekommen,

vorgekommen, deren Aufzählung aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde; darum nur noch ein Fall.

Es handelt sich hierbei um eine Vergiftungswelle, die 1961 in Westpakistan stattfand. Sie ereignete sich wiederum aufgrund der Verwendung gebeizten Saatgutes im Haushalt. Diese Welle umfaßte 100 Personen, von denen im hier erwähnten Bericht 34 Patienten erfaßt wurden. Von diesen 34 Patienten starben 9 im Verlaufe einiger Wochen. (Ikram ul Haq (45))

In einem typischen Fall begann die Vergiftung mit subklinischen Symptomen wie Krankheitsgefühl, Lethargie, Müdigkeit und Interessenschwund an Arbeit und Familie. Ein paar Tage später folgte dann die manifeste Erkrankung mit Brennen im Mund und Schlund, Gliederschwäche, Konfusion, Ideenflucht und Denkstörungen, dann Dysarthrie und Schluckstörungen, Sehstörungen, Zuckungen, Koma und Lähmungen. Neurologisch konnten überschießende Sehnenreflexe, unkontrollierte Bewegungen und ein positiver Babinsky festgestellt werden.

Nachstehend eine Übersicht der neurologischen Symptome der 34 Patienten :

<u>Frühsymptome :</u>	<u>Anzahl</u>
Lethargie	10
Muskelschwächen	10
Speichel- und Tränenfluß	4
Nausea und Erbrechen	16
Obstipation	3

Als weitere Frühsymptome werden auch Appetitlosigkeit, Nervosität, Tremor und Kopfschmerzen genannt. (Smith (87))

Manifeste Symptome :	Anzahl

Gliederschwäche .	30
Lethargie	19
Unfähigkeit zu gehen,sitzen,stehten	16
Apathie	15
Dysarthrie	12
Sehstörungen	9
Schluckstörungen	8
Gliederschmerzen	5
Parästhesien	5
Salivation	4

Dieses Bild variiert etwas in der Art,mehr aber in der Häufigkeit der einzelnen Symptome von den Minimatafällen und es zeigt sich wieder einmal,wie bei manch anderen Vergiftungen,daß sich nicht immer ein 100 %-iges klinisches Bild festlegen läßt.

Aus diesem bunten Bild läßt sich aber Gewinn ziehen, wenn man versucht,die schwere Hg-Intoxikation von der leichten bis mittelschweren zu trennen.Die schwere meist auf längerer Einnahme beruhende Vergiftung zeigt am ehesten das Bild der Minimatakrankheit,während die leichtere Vergiftung einen etwas variablen Gesamteindruck macht.Gerade auch die Frühsymptome sind so allgemein und unspezifisch,daß eine Diagnose ohne weitere Anhaltspunkte praktisch unmöglich ist.

Nach Michalowa (63) kommt es bei Einwirkung schwächerer Konzentrationen zur"typischen mercurialen Enzephalopathie"mit affektiv emotionaler Verstimmung,wie wir sie auch in Pakistan gesehen haben.Als weiteres kommt es zu einer Erhöhung des Sympathikustonus,neurotischem Zittern und Schwitzen.Außerdem zu einer extremen Verlangsamung in den motorischen Reaktionen,schlechter Reproduktionsfähigkeit und Antriebsarmut.

Gut einfügen läßt sich in das bis jetzt beschriebene Bild der Fall eines Fabrikarbeiters, von dem Hay (33) berichtet. Dieser war in einer Fabrik zur Herstellung von Hg-Fungiziden beschäftigt, bis plötzlich die Vergiftungserscheinungen auftraten. Der Patient klagte über zunehmende Schwierigkeiten beim Sprechen und über eine Trübung der Sehfähigkeit. Bei seiner Hospitalisierung wurden Koordinationsstörungen, beidseitige Parästhesien und Hyperreflexie festgestellt. Der Fall kam schnell ad exitum.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Symptome soll den typischen Fall einer organischen Hg-Vergiftung charakterisieren : Als Prodromi Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit, Apathie und leichter Tremor. Darauf folgend neurologische Ausfallerscheinungen wie zunehmende Gesichtsfeldeinschränkung, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen vor allem in den unteren Extremitäten, Gliederschwächen und -schmerzen bis zur Unfähigkeit zu gehen und Koordinationsstörungen.

Um diese zentrale Gruppe scharen sich dann noch eine Anzahl anderer, schon beschriebener Symptome, die aber mehr oder weniger inkonstant sind und diagnostisch weniger verwertbar sind. Außerdem ist die Prägnanz der Erscheinungen sehr von der Menge des aufgenommenen Giftes abhängig.

3.2.3 Histologische Befunde

Bei den Minimatafällen wie auch in vielen anderen wurden auch histologische Untersuchungen angestellt. Viele klinische Erscheinungen ließen sich dadurch erklären. Umfangreiche neurohistopathologische Erkenntnisse bei Vergiftungen mit Methylquecksilber stammen von Cheng (14) aus dem Jahre 1972.

Er fand eine Zunahme von Mitochondrien und GER in den Hinterwurzelganglien als Zeichen einer kompensatorischen Zunahme der metabolischen Funktionen. Multiple Läsionen von 0,1 - 0,2 um Größe wurden in der Cytoplasmamembran der Neurone gefunden, innerhalb derer niedergeschlagene Hg-Partikel identifiziert wurden.

In den Vorderhornneuronen konnte elektronenmikroskopisch eine Dilatation des ER und der Kerne beobachtet werden. In späteren Vergiftungsstadien waren diese Veränderungen nicht mehr zu sehen, jedoch aber eine Vermehrung des RES und der freien Ribosomen.

Im Kleinhirn war histologisch die Atrophie der Granulosazellschicht charakteristisch. Viele der atrophierten Zellen hatten ein koaguliertes Aussehen. Obwohl die Degeneration in der Granulosazellschicht intensiver war, fanden sich mehr Hg-Niederschläge in der Purkinjezellschicht. Die degenerierten Purkinjezellen hatten ebenfalls ein koaguliertes Aussehen mit nicht mehr erkennbaren cytoplasmatischen Details. Diese Beobachtungen decken sich mit denen von Hay (33) am Kleinhirn gemachten Untersuchungen. Auch Hunter und Russel (43) stellten eine Atrophie bzw. Rarifizierung in der Granulosazellschicht und Purkinjezellschicht fest, weiterhin eine Proliferation der Gliazellen in den entsprechenden Schichten. Eto (27) beobachtete bei letalen Fällen gar ein vollständiges Verschwinden der beiden Zelltypen, begleitet von einer Proliferation der Bergmannschen Gliazellen unterhalb der Purkinjezellschicht.

Aber auch im Großhirn wurden entsprechende Veränderungen gefunden. Hunter und Russel sahen im Cortex der area striata beider Hemisphären schwere Atrophien und eine Reduktion der subkortikalen weißen Gehirnssubstanz mit akuter Oligodendrozytenschwellung;

außerdem fanden sie kleine begrenzte atrophische Areale im linken gyrus praecentralis, dem rechten gyrus postcentralis und dem linken gyrus temporalis superior. Diese Veränderungen stehen wiederum im Einklang mit den Beobachtungen von Hay, der ebenfalls atrophische Erscheinungen der weißen Substanz der Occipitalregion, aber auch der Temporalregion, der vorderen Kommissur und des corpus callosum sah. Dazu noch eine Rarefizierung und Verdickung der Axone.

Der zerebrale Cortex scheint in diese Veränderung mit einbezogen; besonders in der regio calcarina konnte eine Verminderung der Nervenzellen in allen Schichten, insbesondere aber in der 5. Schicht, festgestellt werden. Eto (27) sah in vielen Fällen sogar eine nahezu vollständige Zerstörung des Cortex der regio calcarina beider Hemisphären mit Auflösung und Verschwinden von Nervenzellen, besonders in den Tiefen der Hemisphären. Außerdem beobachtete er, hauptsächlich bei Kindern, gelegentlich eine Demyelinisierung der Pyramidenbahnen.

Bei der Biopsie des N. Suralis konnte er eine Verringerung der Nervenfasern mit Kollagenproliferation, ungewöhnliche Größe und Anordnung derselben und eine Proliferation der Schwannschen Zellen beobachten. Elektronenmikroskopisch ergab sich eine inkomplette Regeneration der Nerven mit abnormalen dünnen Fasern und inkompletter Myelinisierung, woraus die Verminderung der Fasern mit 5 und 11 um Durchmesser und die Vermehrung der Fasern mit 3 um Durchmesser zu erklären ist. Bei der Autopsie eines vorher geschilderten Falles (33) wurden Hg-Konzentrationen von 6150 ug/100g Organsubstanz im corpus callosum festgestellt. Dies ist im Vergleich zu den Minimatafällen, bei denen zwischen 500 und 2000 ug/100 g gefunden wurden, sehr viel, was auch den raschen letalen Ausgang erklärt. (Kurland (57))

3.3 Schlußbemerkungen

Gerade bei subklinischen oder leichten bis mittelschweren Fällen, bei denen die Diagnose oftmals aufgrund des variablen Bildes nur schwer zu stellen ist, empfiehlt sich eine Biopsie des n. suralis, aber auch die Bestimmung der Hg-Konzentration im Haar ist eine gute Methode, die Diagnose abzusichern. Wie eingangs schon erwähnt, rechnet man bei Konzentrationen ab 150 ppm mit klinischen Erscheinungen. Es sind auch schon Veränderungen im Gehirn, wie Verringerung von Nervenzellen in der regio calcarina, der Granulosazellen und der Purkinjezellen im Kleinhirn festgestellt worden bei Personen, die noch keinerlei klinische Anzeichen einer Vergiftung zeigten. Es kann daher angenommen werden, daß die Anzahl der zerstörten Nervenzellen eine gewisse Grenze überschreiten muß, um Symptome zu zeigen. (Hartung(32))

Klinisch lassen sich Symptome wie Ataxie und Koordinationsstörungen den Veränderungen im Kleinhirn zuordnen, wie auch die Sehstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen eindeutig auf die Atrophie der area striata zurückzuführen sind.

Die Lähmungen, der positive Babinsky und die Zunahme der Sehnenreflexe sind Ausdruck der beschriebenen Läsionen im motorischen Kortex und der Pyramidenbahnen. Auch die Sprachstörungen, die als motorische Aphasien identifiziert werden konnten, können den bezeichneten Veränderungen im linken gyrus praecentralis zugeordnet werden.

Zeichen wie Parästhesien, Schmerzen und Schwächen in den Gliedern sind eine Folge der erwähnten Läsionen im Spinalkanal und der peripheren Nerven.

Diese neurologischen Erscheinungen sind bekanntlich

bekanntlich

bis auf wenige irreversibel, was durchaus zu verstehen ist, weiß man doch, daß einmal zerstörtes Nervengewebe im menschlichen Körper nicht mehr ersetzt werden kann.

Anders ist das bei den mehr psychischen Veränderungen wie Apathie, Lethargie, Kopfschmerz, Denk- und Gedächtnisstörungen, welche als Folge von metabolischen Störungen angesehen werden und als solche durchaus reversibel sind.

Bei dem zu erwartenden Anstieg der Quecksilberkonzentration in der Umwelt ist es bestimmt keine Utopie, zu sagen, daß in den nächsten Jahrzehnten noch weitere "Minimatafälle" zu erwarten sind. Die anfangs erwähnten Konzentrationsentwicklungen bei tierischem Gewebe sprechen sehr dafür, sientemal eine Einschränkung des Hg-Verbrauchs auf unserem Planeten in den nächsten Jahren nicht zu erwarten ist und kein natürlicher Vorgang bekannt ist, der den steigenden Gehalt an Hg von sich aus abfangen oder gar vermindern würde. Gerade in den hochentwickelten Industrieländern wird es zwar möglich sein, Lebensmittel mit zu hohem Hg-Anteil vom Verbrauch auszuschließen, aber wohin führt das bei einem ständig steigenden Hg-Gehalt, einer rapide anwachsenden Weltbevölkerung und einem ins Unendliche gehenden Nahrungsmittelbedarf ?

4. Thalliumvergiftungen

4.1 Allgemeine Toxikologie

4.1.1 Geschichtliches

Das Thalliumsulfat wurde 1861 von Sir W. Crooks synthetisch hergestellt und seine Toxizität von seinen Mitarbeitern bei Versuchen mit Hunden entdeckt. In den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts wurde das Thalliumsulfat bei der Therapie der Lues, Gonorrhoe und Dysenterie ohne großen Anklang versucht, bis es schließlich, ungeachtet seiner Nebenwirkungen anfangs dieses Jahrhunderts als Enthaarungsmittel verwendet wurde. Als solches wurde es erst 1940 in den USA verboten.

In Deutschland wird das Thalliumsulfat seit 1920 als Rodentizid verwendet und ist erst in den letzten 20 Jahren durch die Verwendung organischer Verbindungen geringerer Toxizität zurückgedrängt worden, jedoch gibt es auch heute noch eine Reihe von Thallium-Präparaten im Handel in Form von Thallium-Giftbrocken und Thallium-Giftweizen.

4.1.2 Bedeutung

Wie wichtig der Einsatz von Rodentiziden auch in Deutschland ist, kann man daraus ersehen, wie groß der jährlich durch Nager entstandene Schaden ist, abgesehen vom seuchenhygienischen Aspekt, den die Nager als Krankheitsüberträger haben. Die Verluste der Welternährungswirtschaft, bedingt durch Nagetiere, wurden 1966 auf 33 Millionen Tonnen Brotgetreide und Reis pro Jahr geschätzt, das sind immerhin 3,6 % der Gesamterzeugung. Der jähr-

jähr-
liche Schaden durch Nager wurde allein in den USA auf 1 Milliarde Dollar beziffert (Dykstra (22)), und auch in Deutschland beläuft er sich auf mehrere 100 Millionen DM (22). In Indien gingen 1966 sogar schätzungsweise 25 % des Getreides vor der Ernte und nochmals 25 % bei der Lagerung durch Nagetierschäden verloren.

4.1.3 Möglichkeit und Art der Vergiftung

Zwar wurden die Thalliumverbindungen in den letzten Jahren in ihrer Bedeutung als Rodentizide zurückgedrängt, was auch eine Verringerung der Vergiftungshäufigkeit nach sich zog, aber es gab doch in den Jahrzehnten seit ihrer Einführung eine beträchtliche Anzahl von Vergiftungsfällen.

Gerade die Gewinnung und Verarbeitung des Metalles stellt eine ständige Vergiftungsgefahr dar. Besonders bekannt ist die Gefährdung bei der Herstellung der geruchs- und geschmacklosen Zeliopaste zur Nagetierbekämpfung (Egen (24)), aber auch Vergiftungen bei Kindern mit dieser Paste konnten häufig festgestellt werden und es ist sogar über einen Fall durch Verzehr Th-vergifteter Tiere berichtet worden (Johns (30)).

So erkrankten z.B. in Palästina 20 Kinder an den typischen Erscheinungen der Th-Vergiftung, die sie sich bei einer Feldmäusevertilgungsaktion zugezogen hatten (Brugsch (9)), und auch aus den USA gibt es einige Berichte über Th-Vergiftungen bei Kindern, so schildert z.B. Domnitz (18) 6 Vergiftungsfälle mit Thalliumsulfat.

Allein im südlichen Texas wurden zwischen 1954 und 1959 ca 130 Vergiftungsfälle mit Kindern gezählt, die entweder Pfannkuchen gegessen hatten, die unwissent-

unwissent-

lich mit Th-Giftweizenmehl zubereitet worden waren, oder die Th-Giftkörder zu sich genommen hatten.

Die tödliche Dosis für das Thalliumsulfat beträgt für Erwachsene nach Moeschlin (64) ca 1 g bzw. mehr als 10mg pro KG. Thallium wird vom Menschen durch die Haut, den Magen-Darm Trakt und den Respirations-trakt aufgenommen und vorwiegend in Haut und Haaren, aber auch in der Niere und Leber gespeichert. Es hat eine relativ lange Verweildauer und konnte im Urin noch nach 9 Wochen nachgewiesen werden. (Weining (98))

4.2 Klinik der Vergiftung

Bei der Thalliumvergiftung kann zwischen der akuten und der chronischen Vergiftung unterschieden werden. Die akuten Vergiftungen sind immer akzidentieller (oder suizidaler und krimineller) Art und betreffen meist Kinder, während die chronischen Vergiftungen meist gewerblich bedingt sind und bei Erwachsenen beobachtet werden. Bei akuten und schweren Fällen tritt der Tod meist zwischen dem 10. und 12. Tag ein, während bei leichten und mittleren Fällen das Maximum der Vergiftungserscheinungen erst in der 2. und 3. Woche auftritt.

4.2.1 Akute Vergiftungen

Einer der ersten großen Vergiftungsfälle mit Thalliumsulfat ereignete sich 1932 in Kalifornien (Munch (65)), als ein mexikanischer Arbeiter aus einem Warenhaus einen Zentnersack Getreide stahl. Das Getreide war mit Th-Sulfat behandelt. Es wurden infolge Verwendung im Haushalt 31 Personen vergiftet, davon starben 2 Frauen und 4 Kinder.

4.2.1.1 Neurologische Erscheinungen

Die Vergiftung beginnt mit Brechreiz, Obstipation und Schlaflosigkeit. Weiterhin treten starke psychische Veränderungen auf. Gerade erwachsene Patienten vermitteln einen theatralischen und hysterischen Eindruck, welcher oft so ausgeprägt ist, daß er in diesen Stadien, bei noch fehlenden objektiven Zeichen, leicht zur Diagnose der Hysterie führen kann (64).

Gerade bei Vergiftungen mit kleineren Dosen treten diese Symptome häufig vor denen seitens des Gastrointestinaltraktes auf (Reed (75)). Am Ende der ersten, Beginn der zweiten Woche finden sich dann außer einer Steigerung der Sehnenreflexe der unteren Extremitäten noch eine Hyperästhesie der Fußsohlen ein.

Bei schweren Vergiftungen kommt es bereits am 4. - 5. Tag zu Somnolenz und Stupor mit zentralen Lähmungserscheinungen. In der zweiten Woche tritt eine Tachykardie auf, je länger und stärker, desto ungünstiger die Prognose. Gleichzeitig entsteht das Bild einer schweren, toxischen Polyneuritis. Die gesteigerten Reflexe verschwinden bis zur völligen Areflexie der unteren Extremitäten, wovon auch die Oberen ergriffen werden können.

Weiterhin kommt es zur Hyperästhesie und Atrophie der Muskulatur. Als Spätschäden wurden beidseitige Peronäuslähmungen gelegentlich beobachtet, allerdings treten Spätschäden vorwiegend häufiger bei chronischen Vergiftungen auf. Die Tachykardie ist nach Moeschlin weniger vegetativ bedingt, sondern auf eine Myokardschädigung zurückzuführen.

Das bekannte und charakteristische Symptom des Haarausfalls beginnt Ende der ersten Woche und dauert bis zu 4 Wochen, wobei typischerweise die Axillarbehaarung

Axillarbehaarung

und das innere Drittel der Augenbraue verschont bleiben, was zu der These führte, dieser Effekt käme von einer Schädigung des Sympathikus (75).

In den schwersten, letalen Fällen kommt es zu einer Pseudobulbärparalyse aufgrund einer peripheren Neuritis der Gehirnnerven mit Augenmuskellähmung, Ptosis, Facialisparese, Amblyopie und Recurrenslähmung. Kurz ante exitum kann sich eine Vaguslähmung hinzugesellen, die dann als eigentliche Todesursache aufzufassen ist.

Es wurden auch schwere, beidseitige Entzündungen des n. optikus beobachtet. Die Augenhintergrunduntersuchung zeigt in diesem Falle das Bild einer Neuritis mit unscharfer und geröteter Papille und später, als Folge einer Optikusatrophie, eine abgeblaßte oder weiße Papille (Rehsteiner (77)). Nach einer einmaligen, akuten Vergiftung kommt es in 25 % der Fälle, bei mehrmaliger Vergiftung fast immer zu schweren Optikusbeschädigungen. (Böhringer (7))

Bei einigen schweren Vergiftungsfällen wurde von der 3. Woche an eine sich allmählich entwickelnde totale Verblödung und schwere Koordinationsstörungen beobachtet, aber auch Psychosen vom paranoiden Typ sind schon vorgekommen (75; Menz (62)).

In seltenen Fällen kommt es infolge der allgemeinen Reizwirkung auf die Ganglienzellen des Großhirns zu schweren epileptischen Krampfanfällen. In diesen Fällen findet man dann auch typische EEG-Veränderungen: Kein Alpha-Rhythmus, das EEG ist über lange Strecken flach mit niedrigen Theta-Wellen und periodisch in Gruppen auftretenden Delta-Wellen. Diese Vorgänge sind reversibel.

Aus einer Auswertung von 72 Vergiftungsfällen (75) läßt sich die Häufigkeit der verschiedenen Symptome ersehen.

Nachstehende Tabelle unterscheidet zwischen letalen und nicht letalen Fällen :

Symptome	letal/9=100 %	nicht letal/63=100 %
Haarausfall	78 %	92 %
Lethargie	100	91
Ataxie	78	74
Abdominalschmerzen	100	53
Abnorme Reflexe	56	42
Polyneuropathien	27	53
Koma	89	22
Konvulsionen	56	21
Tremor	22	17
Kopfweg	10	11
geistige Verwirrung		
Demenz	100	10
Sehstörungen	11	7

Aus dem Kreise der 63 nicht letalen Fälle wurden 48 Patienten einige Jahre danach wiederholt untersucht. Dabei zeigten sich bei 26 = 54 % persistente neurologische Defekte wie Ataxie, Tremor, pathologische Reflexe und Geistesstörungen im Sinne einer Demenz, wobei hervorzuheben ist, daß das zuletzt genannte Symptom in den Jahren seit Erkrankungsbeginn horizontal wie auch vertikal zugenommen hatte. Das heißt, einerseits war es bei den Patienten weiter fortgeschritten, die schon zu Beginn der Vergiftung diese Symptome gezeigt hatten, und andererseits war es bei einigen weiteren Patienten neu hinzugekommen.

Während nämlich von den 26 Patienten vorher nur 5 Anzeichen einer geistigen Störung bei der ersten Untersuchung zeigten, waren es einige Jahre später 13 Personen mit Anzeichen einer Demenz. Dies deckt sich auch mit den vorher geschilderten Beobachtungen.

(75,62)

4.2.1.2 Histologische Untersuchungen

Die peripheren Nerven zeigten autoptisch schwere Veränderungen im Sinne eines Markscheidenzerfalls. Auch am Grenzstrang konnten ähnliche Veränderungen gefunden werden, wodurch die Vermutung Sympathikusschädigung bestärkt wird. Schwere Veränderungen konnten auch an den Goll'schen Strängen im Rückenmark nachgewiesen werden, was die Koordinationsstörungen mit erklären würde, da diese aufsteigenden sensiblen Fasern über den Lemniskulus medialis auch Verbindung zum Kleinhirn aufnahmen. In den von Munch (65) geschilderten Fällen wurden auch verschiedene Stadien der Chromatolyse der Substantia nigra, des Globus pallidus, der Pyramidenzellen und der Neurone der Pyramidenbahnen festgestellt.

4.2.2 Die chronische Vergiftung

Die chronische Vergiftung zeichnet sich meist dadurch aus, daß ihr Verlauf schleichender und selten letal verläuft, viele neurologische Erscheinungen aber eine hartnäckigere Persistenz zeigen.

So wird von Patterson (68) der Fall eines Mannes beschrieben, der 15 Jahre lang als Lagerist in einem Warenhaus gearbeitet hatte und dabei auch viel mit Thalliumpräparaten in Berührung kam. Im Laufe einiger Tage kam es dann plötzlich zu Ataxie, Tremor und einer Parese des rechten n. facialis, die sich als irreversibel erwies.

Über einen weiteren Fall berichtet Egen (24). Es handelt sich hierbei um einen Chemiefacharbeiter, der an einer chronischen Thalliumvergiftung erkrankte.

Als erste Krankheitszeichen werden bei der chronischen Th-Intoxikation Schlaflosigkeit und Erregbarkeit beschrieben, die wieder vergehen können. Nach längerer Ex-

Ex-position treten dann Muskelschmerzen auf, begleitet von Schweißausbrüchen, Appetitlosigkeit und leichter Ermüdbarkeit. Erst dann treten Erscheinungen auf wie Haarausfall, Magen-Darmstörungen und eine Polyneuritis vom Landy-Typ mit Muskelkrämpfen und Schwund der Tiefenreflexe.

Im letztgenannten Fall ergaben neurologische Untersuchungen 10 Tage nach Beginn der Erkrankung eine Hyperalgesie der Unterschenkel, verbunden mit einer Hyperästhesie, deutlichen Störungen der Tiefensensibilität und einer Verminderung der groben Kraft in beiden Beinen.

Sechs Monate nach Krankheitsbeginn klagte der Patient noch über Wadenkrämpfe, Schmerzen in beiden Beinen, Kribbeln in den Fingern wie auch Seh- und Sprachstörungen. Der Gang war stampfend und der Patient war nicht imstande, gerade auf einer Linie zu gehen. Die Tast- und Berührungsempfindungen an den beiden Unterschenkeln waren praktisch aufgehoben. Es bestand immer noch eine deutlich herabgesenkte Tiefensensibilität. Der PSR war gesteigert und die Bauchdeckenreflexe fehlten in den unteren Quadranten.

Ein Jahr danach bestand immer noch eine Kraftlosigkeit und Unsicherheit in beiden Beinen, die Berührungs- und Schmerzüberempfindlichkeit auf der Beugeseite beider Vorderfüße sowie die leichte Ermüdbarkeit und eine Gedächtnisschwäche. Der Patient fühlte sich immer noch reizbar und nervös. Objektiv war der Allgemeinzustand als gut zu bezeichnen.

4.3 Schlußbemerkungen

Als wichtige diagnostische Anzeichen sind akut wie chronisch charakteristische Pigmentniederschläge in den Haarwurzeln anzusehen, die bei der akuten Vergiftung so

80-
gar als Frühsymptome gelten. Weiterhin eine Polyneuritis vor allem der unteren Extremitäten und der immer auftretende Haarausfall, der bei der akuten Vergiftung allerdings nicht vor dem 7. Tag eintritt und daher keine große Hilfe für die Erstdiagnose ist.

Die chronische Vergiftung führt über eine längere und intensivere Einwirkung der Noxe zu ausgedehnteren und daher auch im weiteren Umfange irreversibleren Schädigungen, obwohl der Krankheitsverlauf selbst weit weniger foudroyante Züge trägt als die akute Vergiftung.

Differentialdiagnostisch ist, wie schon erwähnt, an eine Hysterie zu denken und aufgrund der Tachykardie und der heftigen Leibschmerzen wohl auch an eine genuine Porphyrrie (64). Dies aber nur in dem seltenen Falle des Ausbleibens anderer charakteristischer Symptome.

5. Vergiftungen mit Methylbromid

5.1 Bedeutung

Methylbromid wurde 1932 in Frankreich erstmals als Insektizid eingesetzt und fand als solches bald weite Verbreitung, bis es den chlorierten Kohlenwasserstoffen und den Organophosphaten weichen mußte.

Heute wird Methylbromid aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums bevorzugt beim Vorratsschutz als Begasungsmittel und als Entwesungsmittel von Lagern, Warenhäusern und Mühlenbetrieben verwendet. Seine auch fungizide und rodentizide Wirkung wird dabei begrüßt. Aber auch als Bodenentseuchungsmittel gegen Nematoden ist Methylbromid weit verbreitet, wobei es gegenüber anderen Stoffen den Vorteil bietet, daß eine Neubebauung schon nach 2 - 3 Tagen erfolgen kann. Seine ausgezeichnete insektizide Wirkung hat dazu geführt, daß Methylbromid auch als Mittel zur Bekämpfung von Holzschädlingen eingesetzt wird.

5.2 Toxizität und Vergiftungsmöglichkeit

Das gasförmige Methylbromid besitzt eine hohe Giftigkeit und ist nahezu geruchlos, weshalb den meisten Präparaten in den letzten 20 Jahren 1 - 2 % Chlorpikrin als Warnstoff zugesetzt wurde, um somit Vergiftungen zu vermeiden.

Diese sind sowohl inhalatorisch als auch perkutan möglich. So berichtete Bruhin (10) über eine Reihe von perkutanen Vergiftungsfällen mit Methylbromid als Schäd-

Schädlingsbekämpfungsmittel. Eine Vergiftung von 7 Arbeitern ereignete sich in Australien (Rathus (74)), wo die Einschleppung eines Holzschädlings mit europäischem Bauholz dazu zwang, im Zuge einer Bekämpfungskaktion im Laufe von 16 Monaten über 2000 Holzhäuser mit Methylbromid zu vergasen.

Besondere Vorsicht ist bei der Handhabung von Präparaten geboten, denen kein Warnstoff zugesetzt ist. Die Vergiftungssymptome treten nur verzögert auf, so daß vom Erreichen der toxischen Konzentration bis zum Auftreten der ersten Erscheinungen oft noch weiterhin Gift eingeatmet wird.

Als zulässige Höchstkonzentration in der Raumluft bei 8 - stündiger Arbeit gelten $78 \text{ mg/cbm} = 20 \text{ ppm}$.
Ab $1000 \text{ ppm} = 0,1 \text{ Vol-\%}$ muß mit Kopfschmerzen, Brechreiz, Gleichgewichtsstörungen, schließlich Muskelzittern und Krämpfen gerechnet werden. 2000 - 4000 ppm wirken innerhalb 30 - 60 Minuten lebensgefährlich. (Perkow (69))

5.3 Klinische Erscheinungen

Die Vergiftung ist gekennzeichnet durch die Trias: Lungenödem, Kreislaufinsuffizienz und nervösen Störungen. (Moeschlin (64)) Je nach Schwere der Vergiftung treten entweder die Herz-Lungenerscheinungen oder die neurologischen in den Vordergrund.

Die schwere, tödliche Vergiftung führt innerhalb von 2 - 24 Stunden zum Exitus. Die mittelschwere ist prognostisch günstiger, wenn der Patient die ersten 2 Tage überlebt.

Hier kommt es nach anfänglichen Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel und Akommodationsstörungen zu Koordinationsstörungen der Bewegungen mit schwan-

schwan-

kenden Gang. In schweren Fällen sind wochenlange Sehstörungen mit Pupillenstarre bekannt geworden und auch jahrelang anhaltende neurologische Ausfallerscheinungen, die sich nur sehr langsam, wenn überhaupt, zurückbilden.

Besonders häufig sind Dauerschädigungen auch bei chronischen Vergiftungen. Chronische Vergiftungsfälle sind häufig und oft sehr schwer zu erkennen. Nach einer mehrere Wochen andauernden Inhalation unterschwelliger Dosen kommt es zum Auftreten schwerer nervöser Störungen vom enzephalitischen Typus. Striatum, Cerebellum und die Pyramidenbahnen sind vor allem befallen.

Die ersten Erscheinungen treten oft erst 1 - 6 Monate nach Beginn der Exposition auf mit Kopfschmerzen, Nausea, Somnolenz, Trunkenheit, Tremor, Hypersensibilität der Hörnerven und Dysarthrie mit Stottern.

Nach den Beobachtungen von Johnstone (51), der 34 Vergiftungsfälle beschreibt, die beim Einpacken von mit Methylbromid gegen Ungeziefer behandelten Datteln auftraten, sind vor allem Seh- und Sprachstörungen und Verwirrheitszustände die ersten Symptome.

Bei weiterer Exposition treten dann schwere cerebelläre und labyrinthäre Schäden in Erscheinung wie Ataxie, Drehschwindel und Erbrechen, Intentionstremor und Adiadochokinese. Dazu gesellen sich oft noch psychische Störungen wie Delirien und schizophrenieähnliche Halluzinationszustände, ferner Schlafstörungen.

Als motorische Störungen durch Schädigungen der Pyramidenbahnen und des Striatums sieht man Lähmungen, Hemiplegien, myoklonische Zuckungen, choreatisch-athetische Bewegungen und lokalisierte und auch generalisierte Kramp fzustände.

Als sensorische Schädigungen werden Parästhesien, Hyperästhesien, Amblyopien und vorübergehende Amaurosen beobachtet.

Die Prognose der chronischen Vergiftung ist viel ernster als die akute. Je früher sie erkannt und behandelt wird, desto besser ist natürlich die Heilungschance.

Bei den akuten Vergiftungsfällen findet man post mortem unter anderem eine Hyperämie des Gehirns und der Hirnhäute, eventuell mit Ödematisierung, purpura cerebri und degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen.

(Dechaume (16))

6. Vergiftungen mit Dinitro-ortho-Kresol

(DNOC)

6.1 Bedeutung und Verwendung

DNOC - mit der exakten chemischen Bezeichnung 2,4 Dinitro-6-methylphenol - ist wohl das älteste synthetische Insektizid. Es wurde schon 1892 von der Firma Bayer hergestellt. Da es speziell gegen die überwinternden Stadien von Schädlingen (Eier und Larven) wirksam ist, eignete es sich besonders zur Verwendung als Winterspritzmittel, notabene es im Sommer infolge seiner pflanzenschädigenden Wirkung nicht verwendet werden konnte. Diese Nebenwirkung wird seit 1934 ausgenutzt, als es zum erstenmal als Herbizid verwendet wurde. Damit war DNOC das erste organische Herbizid und ist noch heute Verkaufsprodukt vieler Firmen.

Nach einiger Zeit großer Bedeutung ging seine Verwendung stark zurück, um in jüngerer Zeit wieder an Bedeutung als Ergänzungsherbizid gegen schwer bekämpfbare Unkräuter zu gewinnen. Heute sind DNOC und enge Verwandte wie das 2,4 Dinitro-6-sec-butylphenol (Dinoseb) weit verbreitete Herbizide. Aber auch gegen Forstschädlinge und als Holzschutzmittel ist DNOC noch im Gebrauch.

6.2 Art und Möglichkeit der Vergiftung

Die Vergiftung erfolgt beim Menschen meist beim Spritzvorgang, wobei die Verbindung gut über den Respirationstrakt oder durch die Haut aufgenommen wird. Die Dinitrokörper bewirken eine Entkoppelung von Oxydations- und

und
Phosphorylierungsprozeß und blockieren somit die ATP-Bildung.

DNOC erwies sich beim Menschen als kumulierender Giftstoff, der bei Aufnahme von 5 ppm über mehrere Wochen zu bedrohlichen Zuständen führte. Zwei Stunden nach der oralen Aufnahme ist DNOC im Blut nachweisbar (Perkow (69)).

Es sind schon zahlreiche Vergiftungen mit DNOC vorgekommen, die meist akuten Charakter hatten und letal endeten. So berichteten Bidstrup und Payne (6) über acht Vergiftungsfälle Ende der 40-er Jahre in England. In Deutschland wurden erstmals 1937 zwei tödliche Vergiftungen bekannt. (Koopmann (54), Schwarz (82))

6.3 Klinische Erscheinungen

In allen diesen Veröffentlichungen wurden als Hauptsymptome immer Erscheinungen seitens der Schleimhautschädigenden Wirkung und der exzessiven Erhöhung des Grundumsatzes mit einer Steigerung des O_2 -Verbrauchs auf das 10-fache !! beschrieben. Neurologische Symptome wurden besonders bei den akuten letalen Fällen in Frage gestellt.

Diese Frage ist auch bis heute noch umstritten, obwohl schon 1953 Siedeck (85) bei der Grundumsatzsteigerung eine zentrale Komponente vermutete, da er die durch DNOC bewirkte Grundumsatzsteigerung durch zentral wirkende Sedativa unterdrücken konnte.

In einem neueren Fall berichten Reinhold und Bolland (78) über einen jungen Mann, der im Laufe von Monaten aufgrund seiner Tätigkeit in der Landwirtschaft ausgiebigen Kontakt mit einem DNOC-Präparat hatte und darüber eine inhalatorische Vergiftung erlitt, die symptomatisch mit starkem Durstgefühl und Schweißausbrüchen begann, neben Erscheinungen des Gastrointestinaltraktes und rapiden Gewichtsverlust aufgrund der obligaten Grundumsatzsteigerung, die bis zu 400% erreichen kann.

Bei Krankenhausaufnahme bestanden gesteigerte PSR und ASR und ein erheblicher feinschlägiger Fingerspreiztremor. Diese Erscheinungen und weiterhin erhobene Laborbefunde deuteten auf eine Hyperthyreose hin.

Aufgrund der Tatsache, daß der Patient vorher keine Hyperthyreose hatte und diese mit dem Abklingen des im Blut gefundenen DNOC-Gehaltes von 2,25 mg% wieder restlos verschwand, ließ sich ein enger Zusammenhang dieser beiden Erscheinungen vermuten.

Weitere neurologische Erscheinungen wurden nur noch von Moeschlin (64) gesehen, welcher hauptsächlich bei chronischen Vergiftungen Symptome wie Akustikusschädigungen und Parästhesien beschreibt.

Aufgrund der Beobachtungen von Siedeck und später Reinhold und Bolland liegt der Verdacht einer zentral ausgelösten Hyperthyreose infolge DNOC-Vergiftung sehr nahe, ist doch das Auftreten einer Hyperthyreose nach enzephalitischen Prozessen (Veit, Sturm (96)) oder auf der Basis der toxischen Enzephalopathie bei der CO-Vergiftung (Baader (3)) bekannt.

Zwar sind in der letzten Zeit die DNOC-Vergiftungsfälle aufgrund umfangreicher Schutzmaßnahmen sehr selten geworden, doch sollte man bei plötzlich auftretenden Krankheitserscheinungen ähnlich den vorher geschilderten bei entsprechender beruflicher Anamnese auch an eine DNOC-Vergiftung denken können.

7. Vergiftungen mit 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure

7.1 Bedeutung und Toxizität

Aus der Klasse der im Phenylkern halogensubstituierten Phenoxyessigsäuren stammen die bekanntesten und wichtigsten Wuchstoffs herbizide. Zu diesen gehört auch 2,4-D mit seiner hauptsächlich systemischen Wirkungsweise. Die starken Wuchstoffs eigenschaften von 2,4-D wurden schon 1942 entdeckt, worauf es als Herbizid ab 1944 in den Handel kam. Es bewirkt eine Störung im Wasserhaushalt der Pflanzen und ist wegen seiner vorzüglichen Selektivität ein bevorzugtes Herbizid im Getreideanbau sowie auf Weideflächen.

2,4-D hat eine LD_{50} von 375 mg/kg Ratte (Wegler(97)). Schon 1946 wurde es in einem Selbstversuch getestet, indem es über 3 Wochen lang in einer täglichen Menge von 500 mg ohne Beeinträchtigung der Gesundheit genommen wurde. Bucher (11) und Hill (38) fanden darauf zwar bei Tierexperimenten mit Hunden erhebliche Vergiftungserscheinungen wie Myotonie, motorische Störungen, Paralysen in den Extremitäten und gastrointestinale Symptome, aber nachdem über lange Jahre hinweg außer suizidalen Fällen mit Einnahme großer Mengen keine Vergiftungen mit 2,4-D vorkamen, war die Gefährlichkeit dieses Mittels umstritten.

7.2 Klinische Erscheinungen

Erst 1959 ereigneten sich 3 Vergiftungsfälle (Goldstein (30)), die zeigten, daß es sehr wohl zu ernsten und sogar zu chronischen Vergiftungen kommen kann.

Goldstein schildert den Fall eines 52-jährigen Farmers, der sich beim Mischen einer 10%-igen 2,4-D Lösung im Abstand von zwei Monaten dieselbe zweimal versehentlich über die Arme bzw. die Beine goß, worauf er jedesmal einige Tage an Nausea und Erbrechen litt.

Eine Woche nach der 2. Exposition bekam der Farmer ein Taubheitsgefühl und Schmerzen in den Fingern und Zehen beider Seiten, worauf er hospitalisiert wurde. Das Taubheitsgefühl schritt weiter proximal und der Patient bekam in den darauffolgenden Wochen richtiggehende Schmerzanfälle in den Extremitäten. Außerdem begann sich an den Sohlen und Handflächen die Haut abzulösen. Weiterhin hatte er seine Blasen- und Darmsensationen verloren, konnte aber trotzdem willkürlich seinem Harn- und Stuhldrang Rechnung tragen.

Bei Überweisung in die Mayoklinik wurde festgestellt, daß ausgeprägte Minderung der Schmerzempfindung, des Tastsinns und der Temperaturempfindlichkeit an den Händen und Vorderarmen bestanden, sowie sensorische Störungen vom Knie abwärts. Die MDR waren verschwunden. Drei Monate später war der Patient mit Hilfe von Krücken wieder gehfähig, aber auch noch ein Jahr nach der Erkrankung bestanden die Sensibilitätsstörungen in den Händen und Füßen, wie auch die Unfähigkeit, die Zehen zu bewegen und Schmerzen in den Füßen. Auch die MDR waren noch schwach. Die EMG-Untersuchung unterstützte die Diagnose der peripheren Neuropathie.

Auch noch zwei weitere Fälle verliefen mit ähnlicher Symptomatik. Der pathophysiologische Mechanismus dieser Vorgänge konnte nicht geklärt werden, jedoch war der Zusammenhang mit der 2,4-D eindeutig.

Auch Poland und Smith (12) fanden bei Arbeitern in einer 2,4-D Fabrik neurologische Ausfallserscheinungen. Es wurden 73 Arbeiter mit entsprechender Exposition untersucht. Neben pulmonalen, kardiologischen und

und
dermalen wurden auch neurologische Erscheinungen festgestellt. So wurde bei 10 Personen eine ausgesprochene Schwerhörigkeit festgestellt (die allerdings bei 5 Personen schon vorher bestand), 8 hatten unspezifische Kopfschmerzen, 7 eine Schwäche in den Beinen, 3 hatten einen Tremor an den Händen und 3 weitere fehlende Achillessehnenreflexe.

7.3 Schlußbemerkungen

Eine 2,4-D Dauerwirkung ist nicht auszuschließen, auf jeden Fall aber ist die Deklaration des Mittels als harmlos mit Vorsicht zu genießen und das Auftreten einer peripheren Neuropathie nach einer entsprechenden Kontamination als Hinweis auf einen Zusammenhang bei der Vorgänge zu sehen. Obwohl, wie schon vorher erwähnt wurde, der pathophysiologische Mechanismus der Giftwirkung nicht bekannt ist, kann aufgrund der Symptomatik wohl vermutet werden, daß es sich hierbei um eine direkte neurotoxische Einwirkung des 2,4-D auf die peripheren Nervenbahnen handelt. Daß dabei vermutlich die markarmen afferenten Fasern hauptsächlich betroffen sind, läßt sich durch eine gewisse Schutzfunktion der Myelinscheiden erklären, woraus dann die vorwiegend sensiblen Ausfallserscheinungen resultieren.

Aufgrund der Tatsache, daß 2,4-D ein weitverbreitetes Herbizid ist und aufgrund dessen, daß nur äußerst selten Vergiftungen beschrieben wurden, läßt sich vermuten, daß sich gerade die leichteren Vergiftungen mit ihrer geringen Symptomatik unserer Erfassung entziehen, und schwere gewerbliche Vergiftungen wegen der doch geringen Toxizität selten vorkommen.

IV. DISKUSSION

Nachdem die Erzeuger, die Verbraucher, sowie auch die Gesetzgeber zumindest der industrialisierten Länder in den letzten Jahren mehr denn je bereit sind - nicht zuletzt auch aufgrund ihres Wohlstandes - bei der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln die Auswirkungen auf die Biosphäre mit ihren Rückschlägen auf den Menschen zu berücksichtigen und demgemäß zu handeln bzw. daraus die Konsequenzen zu ziehen, haben sich Vergiftungsfälle mit Pflanzenschutzmitteln, zumindest die gewerblicher Art, merklich vermindert.

Wie schon erwähnt, sind die Prüfungen neuer Mittel strenger geworden und Mittel mit Langzeiteffekt wie DDT sind bei uns in Europa praktisch gänzlich von der Anwendung ausgeschlossen worden.

Deswegen auf die Behandlung dieses Themas zu verzichten, hieße den Tag vor dem Abend loben. Ist es doch so, daß, wie Eingangs erwähnt, auch 1980 noch die Insektizide, und damit vorwiegend Phosphorsäureester und Carbaminsäurederivate, die ja ähnlich wirken und sich nur in der Toxizität unterscheiden, einen Anteil von ca 35 % bezogen auf die Gesamtmenge an Pflanzenschutzmitteln haben werden. Vergiftungen mit diesen Mitteln wird es daher mit Sicherheit immer wieder geben.

Dabei ist gerade an die Wirkungen zu denken, die nicht auf der Cholinesterasehemmwirkung beruhen. Es ist durchaus denkbar, daß diese Erscheinungen wie Polyneuritiden auch isoliert vorkommen, wobei dann wohl kaum an eine Vergiftung mit Phosphorsäureestern gedacht wird. Hier kann die Dunkelziffer eventuell enorm sein.

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Pflanzenschutzmittel, so läßt sich erkennen, daß sich hierbei auch eine Koinzidenz bezüglich der Vergiftungsfälle ergibt.

So waren um die fünfziger Jahre die Vergiftungsfälle mit DDT und Thallium relativ häufig, um mit dem Aufkommen der Organophosphate rapide zurückzugehen, aber auch die Vergiftungen mit denselben haben infolge der umfangreichen Arbeitsschutzmaßnahmen ihr Häufigkeitsmaximum schon überschritten. Trotzdem liegen die Vergiftungen mit Phosphorsäureestern, wie man aus der Weltliteratur ersehen kann, weit an der Spitze, wobei man aber nicht übersehen sollte, daß ein beträchtlicher Prozentsatz hiervon akzidentelle Vergiftungen von Kindern sind.

Der Anteil der Herbizide wird 1980 ca 40 % betragen. Bei dieser Menge sind trotz relativer Ungiftigkeit weitere Vorfälle zu erwarten.

Vergiftungen mit Thalliumhaltigen Rodentiziden sind aufgrund ihrer in unseren Breiten spärlichen Anwendung kaum zu erwarten. Am ehesten wohl, und solche Fälle können sich bei allen Pflanzenschutzmitteln leider grundsätzlich immer ereignen, werden sich Vergiftungen akzidenteller (Kinder) oder suizidaler Art ergeben.

Für den Praktiker ist wohl zu sagen, daß sich akut lebensbedrohliche Ereignisse mit hoher Wahrscheinlichkeit infolge Vergiftung mit Phosphorsäureestern ergeben. Die Symptomatik hierbei ist einigermaßen charakteristisch. Bei Patienten mit chronischen Beschwerden und geeigneter Anamnese ist zumindest - gerade auf dem Lande - an eine Kontamination mit Pflanzenschutzmitteln zu denken. Eine Überweisung an den Neurologen wird sowieso nicht zu umgehen sein.

Vielleicht sollte man sich zum Schluß nebenbei noch Gedanken machen, die weniger die Auswirkungen auf den Menschen betreffen, welcher als Schuldiger die Konsequenzen zu tragen hat. Ist es nicht so, daß der Mensch aufgrund seiner Profitgier die ganze Tragweite seines Tuns nicht mehr zu überblicken vermocht

vermoch-
te, sodaß es schon sehr spät war, als er aufgrund einschneidender Auswirkungen auf die Biosphäre zur Einsicht kam und nun versucht, das Ruder herumzuwerfen? Der Mensch ist seiner ihm durch seiner Intelligenz auferlegten Verantwortung nicht gerecht geworden, und es ist zu befürchten, daß die Einsicht spät, hoffentlich aber nicht zu spät kommt. Es wäre wünschenswert, daß endlich auch auf anderen Gebieten, z.B. der Luftverschmutzung, die Initiativen ergriffen werden.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit den neurologischen Erscheinungen bei Vergiftungen mit den gebräuchlichsten und bekanntesten Gruppen der Pflanzenschutzmittel, nach eingehendem Studium der Weltliteratur. Es handelt sich hierbei um: Phosphorsäureester, chlorierte Kohlenwasserstoffe, organische Quecksilberverbindungen, Thalliumverbindungen, Methylbromid, DNOC und 2,4-D.

Es wird über Verwendung, Toxizität, Wirkungsweise und insbesondere über die klinischen Erscheinungen und soweit möglich auch über neurohistopathologische Erkenntnisse bei Vergiftungen mit Mitteln aus oben benannten Gruppen berichtet.

Dabei wird aus Aktualitätsgründen auch Wert auf den Bezug zum Umwelthygienischen Aspekt gelegt. Dies geschieht besonders ausführlich bei den Kapiteln über chlorierte Kohlenwasserstoffe und organische Quecksilberverbindungen sowie im allgemeinen Teil der Arbeit, der sich auch besonders mit dem geschichtlichen Werdegang der Pflanzenschutzmittel befaßt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) Acker, L.A., A. Blütgen, W. Heeschen und A. Tolle: Kommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln, Mitteilung I, 1975
- (2) Akimov, G.A., V.M. Buchko und R.V. Kremleva: Kaf. Nerv. Med. Akad. Leningrad (Klin. Med. Moskau) 53/5, 65, 1975
- (3) Baader, E.W.: Samml. Vergiftungs f., B 72, 7, 39, 1936
- (4) Barnes, J.M., D.R. Davis: Brit. Med. J. II, 816, 1951
- (5) Berlin, M., L.G. Johanson: Nature 204, 85, 1964
- (6) Bidstrup, L.P., J.H. Payne: "Poisoning by DNOG" Brit. Med. J. II, 17, 1951
- (7) Böhrringer, H.R.: Praxis 1092, 1952
- (8) Briejer, C.J.: "Silberne Schleier", Biederstein Verlag München 1970
- (9) Brugsch, H.: "Vergiftungen im Kindesalter" S. 130, Enke Verlag, Stuttgart 1956
- (10) Bruhin, J.: "Perkutane Vergiftungen mit Methylbromid bei der Schädlingsbekämpfung" Dissertation, Zürich 1942
- (11) Bucher, N.L.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 63, 204, 1946
- (12) Büch, O., W. Florance: Arch. Toxicol. 15, 28, 1955
- (13) Carson, B.: "Der stumme Frühling" Biederstein Verlag München 1962
- (14) Cheng, L.W., H.A. Hartmann: "Ultrastructural Studies of the Nervous Systems after Mercury Intoxication" Acta Neuropath. 20, 122 u. 20, 316, 1972
- (15) Davis, G.M., I. Lewis: Brit. Med. J. II, 393, 1956
- (16) Dechaume, J.L., L. Bourrat, B. Scott: Med. Lyon 323, 1948

- (17) Derban, L.K.: "Outbreak of Food Poisoning Due to Alkyl-Mercury Fungicide"
Arch. Envir. Hlth. 28, 49, 1974
- (18) Domnitz, J.: "Thallium Poisoning - A Report of Six Cases" South. Med. J. 53, 590, 1960
- (19) Downy, W.K.: Pesticide Residues in Milk, IDF 55 Animal Session, Dublin 1971
- (20) Durham, P.L. und Mitarb.: Brit. Med. J. I, 1068, 1953
- (21) Durham, W.F., H.R. Wolf und G.E. Quinby:
Arch. Envir. Hlth. 10, 55, 1965
- (22) Dykstra, W.W.: "Rodents and Rodent Ektoparasites" S. 9, WHO Geneva, Oct. 24-28, 1966
- (23) Edwards, C.A.: "Environmental Pollution by Pesticides" Plenum Press, London-New York 1973
- (24) Egen, B.: "Gewerbliche Thalliumvergiftung" Zbl. Arbeitsmed. 5, 141, 1955
- (25) Erdmann, W.D.: "Die Vergiftung durch Pflanzenschutzmittel und ihre Behandlung" Regensburger Jb. ärztl. Fortbild. VIII, 218, 1959
- (26) Erdmann, W.D., H.D. Kempe und W. Lühning:
Arch. Exp. Path. Pharm. 229, 359, 1955
- (27) Eto, K., T. Takeuchi: "Pathological Changes of Peripheral Nerves in Human Minimata Disease; An Electron Microscopic Observation" Advances in Neurol. Sci. 15. 606, 1971, Jap. Ausgabe
- (28) Eyl, Th.B.: New Engl. J. Med. 284, 706, 1971
- (29) Gershon, S., F.H. Shaw: Lancet I, 1371, 1961
- (30) Goldstein, N.P., P.H. Jones und J.R. Brown: Peripheral Neuropathy after Exposure to an Ester of Dichlorophenoxyacetic Acid" J.A.M.A. 171, 1306, 1959
- (31) Griarmann, N.J., G. Pepeu: "Drug Induced Changes in Brain Azetylcholin" Brit. J. Pharmacol. Chemother. 19, 226, 1962

- (32) Hartung, R., B.D. Dinmann: "Environmental Mercury Contamination" Ann Arbor Sci. Pub. Inc., Michigan 1972
- (33) Hay, W.J., A.G. Richards, W.H. Mc Menemy und J. Cunnings: "Organic Mercurial Encephalopathy" J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 149, 1963
- (34) Hayes, W.J.: "Dieldrin-Poisoning in Man" Pub. Hlth. Rep. 72, 1087, 1957
- (35) Haymaker, M.W.: Amer. J. Med. Sci. 423, 1946
- (36) Henderson, G.L., D.E. Wooley: J. Pharm. Exp. Ther. 175, 60, 1970
- (37) Hertel, H.: "Chronische DDT Intoxikation" Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 256, 1952
- (38) Hill, E.V.: J. Ind. Hyg. Toxikol. 29, 85, 1947
- (39) Hoogendam, I., J.P. Versteeg und M.J. de Vlieger: Arch. Envir. Hlth. 4, 92, 1962
- (40) Hrdina, P.D., R.L. Singhal, D.A. Peters und G.M. Ling: "Some Neurochemical Alterations during Acute DDT-Poisoning" Tox. Appl. Pharmacol. 25, 276, 1973
- (41) Hrdina, P.D., R.L. Singhal, D.A. Peters und G.M. Ling: "Role of Brain Azetylcholin and Dopamine in Acute Neurotoxic Effects of DDT" Eur. J. Pharmacol. 15, 379, 1971
- (42) Humperdinck, K.: Med. Klin. 719, 1951
- (43) Hunter, D., D.S. Russel: "Focal Cerebral and Cerebellar Atrophy in a Human Subject Due to Organic Mercury Compounds" J. Neurol. Neurosurg. Psych. 17, 235, 1954
- (44) Hunter, P., R.B. Bonford: Ind. J. Med. 9, 193, 1940
- (45) Ikram ul Haq: "Agrosan Poisoning in Man" Brit. Med. J. 1, 1579, 1963

- (46) Israeli, R., P. Bracha: "Das Problem der organo-phosphatischen Insektizide in Israel"
Saarl. Ärztebl. H. 7, 1972
- (47) Israeli, R., N. Kristal und D. Tiberin: "Endosulfan Vergiftung" Zbl. Arbeitsmed. 19, 193, 1969
- (48) Israeli, R., M. Mayersdorf: "Pathologische EEG-Veränderungen bei Arbeitern mit halogenhaltigen Insektiziden" Zbl. Arbeitsmed. 23, 340, 1973
- (49) Jervis, R. E., D. Debrun, W. Le Page und B. Tiefenbach: "Mercury Residues in Canadian Foods, Fish, Wild-lives" Prog. Rep., Nat. Hlth. Grant. 605-7-510, Toronto 1970
- (50) John, L.: Zschr. f. Handel und Gewerbe 1, 6, 1969
- (51) Johnstone, R. T.: Ind. Med. Surg. 14, 495, 1945
- (52) Kleinmann, G. D., J. West und M. S. Augustin: "Occupational Diseases in California Attributed to Pesticides and Agricultural Chemicals"
Arch. Envir. Hlth. 1, 118, 1960
- (53) Klingemann, H.: "Die DDT-Vergiftung"
Ärztl. Wochenschr. 4, 464, 1949
- (54) Koopmann: "Tödliche Vergiftung durch DNOC"
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 28, 259, 1937
- (55) Kradel, J.: Informationen über Agrarchemikalien, BASF, Februar 1976
- (56) Kradel, J.: Arbgem. z. Verb. d. Agrarstruktur i. Hessen e. V., Sonderheft 44, Juni 1972
- (57) Kurland, L. T., S. N. Faro und H. Siedler:
Wld. Neurol. 1, 370, 1960
- (58) Kuschinsky, G., H. Lüllmann: "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie" Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- (59) Lande, S. S.: "An Epidemiological Study of Pesticide Exposures in Allegheny County, Pennsylvania"
Arch. Envir. Hlth. 29, 90, 1974

- (60) Leuzinger, S., A. Pasi und R. Dolder: "Synoptische Auswertung von 536 Alkylphosphatvergiftungen" Schw.med.Wschr. 101, 563, 1971
- (61) Maresch, W.: Arch.Toxicol. 16, 285, 1956
- (62) Menz, H.: Psychiatr.Neurol.med.Psych. (Lpz) 4, 111, 1952
- (63) Michalowa, C.: "Einige mittels klinischer und physielegischer Untersuchungen erworbene Erkenntnisse über die neurotoxische Wirkung des Quecksibers" Int.Arch.Gewpath.Gewhyg. 20, 379, 1963
- (64) Moeschlin, S.: "Klinik und Therapie der Vergiftungen" Thieme Verlag, Stuttgart 1972
- (65) Munch, J.C., H.G.Grumburg und C.E.Nixon: "The 1932 Thallitoxicoosis Outbreak in California" J.A.M.A. 100, 1315, 1933
- (66) Neumann, H.G.: "DDT in der Umwelt" Chemie in unserer Zeit 6, 83, 1972
- (67) Patel, T.B.: "Dieldrin-Poisoning in Man" Brit.Med.J. I, 919, 1962
- (68) Patterson, J.F.: "Chronic Thallitoxicoosis" South.Med.J. 68, 923, 1975
- (69) Perkow, W.: "Die Insektizide" Hüthig Verlag, Heidelberg 1968
- (70) Petry, H.: "Polyneuritis durch E 605" Zbl.Arbeitsmed.Arbeitsschutz 1, 86, 1950
- (71) Pierce, P.E. u.a.: "Alkyl Mercury Poisoning in Humans" J.A.M.A., 220, 1439, 1972
- (72) Poland, A.P., D.Smith: "A Health Survey of Workers in a 2,4-D and 2,4,5-T Plant" Arch.Envir.Hlth. 22, 316, 1971
- (73) Pribilla, O.: Arch.Toxicol. 15, 210, 1955
- (74) Rathus, E.M., P.J.Landy-Divis: Brit.J.Ind.Med. 18, 53, 1961

- (75) Reed, D.: J.A.M.A. 183, 516, 1963
- (76) Reich, G.A., J.H. Davis und J.E. Davies: "Pesticide Poisoning in South Florida"
Arch. Envir. Hlth. 17, 768, 1969
- (77) Rehsteiner, K.: Praxis 911, 1952
- (78) Reinhold, R., J. Bolland: "Zur Frage der zentral ausgelösten Hyperthyreose durch DNOC"
Arch. Gewpath. Gewhyg. 23, 163, 1967
- (79) Reinl, W.: Arch. Toxicol. 16, 158, 1956
- (80) Richter, D., J. Crossland: "Variation in ACH Content of the Brain with Physiological State"
Amer. J. Physiol. 159, 247, 1949
- (81) Schüttmann, W.: "Polyneuritis nach beruflichem Kontakt mit DDT" Zschr. ges. Hyg. 12, 43, 1966
- (82) Schwarz, L.: "Tödliche DNOC-Vergiftung"
Sammlung Vergiftungs f., B 75, 7, 57, 1936
- (83) Schwerdt, W., A. Schmidt: Dtsch. med. Wschr. 77, 372, 1952
- (84) Serd, M., J. Kovarik: Vortrag XV, Intern. Arbeits-med. Kongreß in Wien (AIII - 88)
- (85) Siedeck, H.: "Zur Frage nach dem Angriffspunkt des Dinitrophenols" Klin. Wschr. 14, 185, 1935
- (86) Simpson, G.R., A. Beck: "Exposures to Parathion"
Arch. Envir. Hlth. 11, 784, 1965
- (87) Smith, R.G., A.J. Vorwald, L.S. Patil und T.F. Mooney: "A Study of the Effects of Exposure to Mercury in the Manufacture of Chlorie"
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 31, 687, 1970
- (88) Stur, O., E. Zweymüller: Dtsch. med. Wschr. 86, 1474, 1961
- (89) Summerford, W.T., J. Hayes, J.M. Johnstone, K. Walker und J. Spillane: Arch. Ind. Hyg. 7, 283, 1953
- (90) Swift, J.E.: "Organophosphate Exposure from Agri-

- cultural Usage" in 'Pesticide-Induced Delayed Neurotoxicity Conference', Washington 19-20.2.1976
- (91) Takeuchi, T., N. Morikawa, H. Matsumoto und Y. Shiraishi: "A Pathological Study Minamata Disease in Japan" Acta Neuropath. 2, 40, 1962
- (92) Taylor, G. R.: "Das Selbstmordprogramm" Fischer Verlag, Frankfurt 1971
- (93) Taylor, W. J., Z. N. Grant: "Poisoning with the New Organophosphorus Insecticides" Int. J. Clin. Pharm. 1, 3, 1968
- (94) Tobias, W.: Kosmos 67, 292, 1971
- (95) Tokuomi, H.: "Clinical Investigations of Minamata Disease" in 'Minamata Disease', S. 38, Shuhan Co. 1968
- (96) Veit, W. H., A. Sturm: Zit. in Sundermann, Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 215, 2. Aufl., Fischer Verlag, Jena 1965
- (97) Wegler, H.: "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" Springer Verlag 1970
- (98) Weining, E. G., G. Schmidt: Arch. Toxicol. 21, 199, 1966
- (99) WHO-Release, Oregon State University Symposium on Persistent Insecticides, 18.8.1969
- (100) West, J. M.: "Mercury" 1968 Minerals Yearbooks, Washington D. C., US Gov. Print. Off. 1969

An dieser Stelle möchte ich Priv.-Doz.Dr.med.Frieder Láhoda meinen Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben.

L e b e n s l a u f

Am 30.3.1948 wurde ich, Ulrich Bauer, in Pfarrkirchen, Kreis Rottal/Inn, als Sohn des Ingenieurs Egon Bauer und seiner Frau Gertrude, geborene Mischitz, geboren.

Meine schulische Ausbildung begann im September 1954 mit sieben Jahren Volksschule, wovon ich 6 Jahre in Unterdietfurt und ein Jahr in Wurmannsquick, beide Landkreis Rottal, verbrachte. Im Jahr 1961 trat ich dann in die staatliche Mittelschule Eggenfelden ein, welche ich dann 1965 nach Erhalt der mittleren Reife verließ, um in das Gymnasium Pfarrkirchen überzuwechseln, wo ich 1969 mein Abitur erhielt.

Im Herbst 1969 immatrikulierte ich mich an der Universität Giessen im Fache Physik, welches ich nach bestandem Vordiplom im 5. Semester wechselte. Ich hatte während dieses Studiums gelegentlich als Hilfspfleger an der Universitätsklinik gearbeitet, wodurch mein Interesse an der Medizin wachgerufen wurde und ich mich zum Studium der Medizin bewarb. So wurde mir zum SS 1972 ein Studienplatz für Medizin an der Universität München zugewiesen, wo mir in Anbetracht meines vorigen Studiums ein Semester und die Prüfung in Physik und Chemie angerechnet wurde. Da ich infolge des Hochschulwechsels dieses Semester nicht halten konnte, habe ich nun doch erst nach dem 13. Semester den III. Abschnitt des Staatsexamens nach der neuen AO erfolgreich abgeschlossen. Im Februar 1973 ehelichte ich meine jetzige Frau Dorothea, geborene Harant. Die Ehe blieb bis jetzt kinderlos.

Ulrich Bauer

